

Université de Sherbrooke

**L'évaluation des effets des injections de cellules souches musculaires autologues
sur la morphométrie du sphincter urétral à l'aide de l'échographie 3D/4D chez les
femmes atteintes d'incontinence urinaire à l'effort**

Par
Salima Ismail, MD
Programme recherche en sciences de la santé

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.)
en sciences de la santé

Sherbrooke, Québec, Canada
Mai 2019

Membres du jury d'évaluation
Pre Mélanie Morin, pht, Ph.D, directrice de recherche, Programme de Sciences Cliniques
Pre Le-Mai Tu, MD, M.Sc., co-directrice de recherche, Programmes de Sciences Cliniques
Pr Jean-Charles Pasquier, MD, Ph.D, membre interne, Programme de Sciences Cliniques
Pre Martine Jolivet-Tremblay, MD, membre externe, Département de Chirurgie, Faculté de
Médecine, Université de Montréal

© Salima Ismail, 2019

SOMMAIRE

L'évaluation des effets des injections de cellules souches musculaires autologues sur la morphométrie du sphincter urétral à l'aide de l'échographie 3D/4D chez les femmes atteintes d'incontinence urinaire à l'effort

Par

Salima Ismail

Programme de recherche en sciences de la santé

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences de la santé, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

L'incontinence urinaire (IU) à l'effort a une forte prévalence chez la femme et peut grandement affecter sa qualité de vie. Lorsque les traitements conservateurs sont inefficaces, des traitements chirurgicaux sont souvent requis. Or, ces traitements sont actuellement sous-optimaux, soit dus aux risques de complications ou à leur faible taux d'efficacité. Depuis une dizaine d'années, une attention particulière a été portée sur un possible traitement alternatif pour l'IU à l'effort : l'injection intra-sphinctérienne de cellules souches. Bien que la majorité des études aient suggéré les effets prometteurs de ces injections, aucune, outre l'étude mère de l'étude actuelle, n'a été randomisée contrôlée. Par ailleurs, aucune n'a étudié l'effet des injections de cellule souches sur la morphométrie du sphincter urétral. La présente étude est une sous-étude d'un essai clinique randomisé contrôlé. Elle évalue l'effet des injections cellules souches musculaires autologues (AMDC) sur la morphométrie du sphincter urétral, la réduction des épisodes d'IU à l'effort ainsi que les facteurs associés à l'efficacité des injections de cellules souches. Cinquante-huit patientes ont participé à cette étude se déroulant sur 12 mois. L'échographie transpérinéale 3D/4D a été utilisée pour évaluer la morphométrie du sphincter urétral, au temps initial et à 12 mois. Le groupe traitement et le groupe placebo ont tous deux démontré une augmentation significative du volume du sphincter total et externe ainsi qu'une réduction du nombre d'épisode d'IU à l'effort (toutes les valeurs de $p < 0,05$). Cependant, il n'y avait pas de différences significatives lorsque les deux groupes étaient comparés autant au niveau des volumes sphinctériens qu'au niveau de la réduction des épisodes d'IU à l'effort (toutes les valeurs de $p > 0,05$). Une longueur urétrale plus longue et un volume supérieur du sphincter externe en pré-traitement étaient associés à une amélioration des épisodes d'IU à l'effort suite aux injections de cellules souches. En somme, les résultats de cette étude n'ont pas permis de mettre en lumière la supériorité des injections de cellules souches par rapport au placebo pour améliorer la morphométrie du sphincter et réduire les fuites urinaires chez les femmes atteintes d'IU à l'effort.

Mots clés : Cellules souches musculaires autologues (AMDC); incontinence urinaire à l'effort; échographie 3D/4D, morphométrie de l'urètre

SUMMARY

Assessment of the effects of autologous muscle derived cell injections on urethral sphincter morphometry using translabial 3D/4D ultrasound in women with stress urinary incontinence

By
Salima Ismail
Health sciences Program

A thesis presented to the Faculty of Medicine and Health Sciences in partial fulfillment of the requirements of the degree of Master of Science in Health Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Stress urinary incontinence (SUI) is highly prevalent in women and can greatly affect their quality of life. When conservative therapies are ineffective, surgical treatments are required. At the moment, the latter are either sub-optimal due to their risk of complications or have a low efficacy rate. For over ten years, researchers have looked into a possible alternative therapy for the treatment of SUI: intra-sphincteric stem cell injections. Although several studies have supported their possible effectiveness, none, besides the mother study of this actual study, were randomised controlled trials. Moreover, no studies have evaluated the effect of stem cell injections on the urethral sphincter morphometry. This present study is a sub-study of a multicentric randomized placebo-controlled trial. It evaluates the effects of AMDC injections on the urethral sphincter morphometry, the reduction of SUI episodes and the predictors of AMDC response. Fifty-eight participants were included in the study and all completed the 12-month follow-up assessment. Translabial 3D/4D ultrasound was used to evaluate the urethral sphincter morphometry at baseline and at 12 months. Compared to baseline, both groups showed a significant increase in mean total and external sphincter volumes as well as a reduction in SUI episode frequency (all $p < 0.05$). However, there were no between-group differences (all $p > 0.05$). Regarding the predictors of AMDC response, a longer urethral length and a larger external sphincter volume at baseline were associated with a lower SUI frequency at 12 months. All in all, the results of this current study did not corroborate the superiority of stem cell injections compared to placebo regarding the improvement of the urethral sphincter morphometry nor the reduction of SUI.

Keywords : Autologous muscle derived stem cells (AMDC); stress urinary incontinence, 3D/4D ultrasound, urethral sphincter morphometry

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	1
2. RECENSION DES ÉCRITS	4
2.1 L'incontinence urinaire.....	4
2.1.1 Les types d'incontinence urinaire	4
2.1.2 L'incontinence urinaire à l'effort	5
2.2 L'évaluation de l'incontinence urinaire à l'effort	13
2.2.1 L'évaluation clinique de l'incontinence urinaire à l'effort.....	13
2.2.2 L'évaluation fonctionnelle et l'imagerie du sphincter urétral	16
2.3.1 Les traitements conservateurs.....	22
2.3.2 Les traitements pharmacologiques.....	22
2.3.2 Les traitements chirurgicaux.....	23
2.4 Les cellules souches musculaires autologues	28
2.4.1 La description et l'origine.....	28
2.4.2 L'efficacité des cellules souches pour l'incontinence urinaire.....	29
3. OBJECTIFS / HYPOTHÈSES.....	34
4. ARTICLE SCIENTIFIQUE	35
Avant-propos	35
Introduction.....	37
Subjects/Patients and Methods	39
Results	43
Discussion	49
Acknowledgments	54
References	55
5. DISCUSSION	60
6. CONCLUSION	75
LISTE DES RÉFÉRENCES	76

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux de l'article

Table 1 Baseline characteristics.....	44
Table 2 Results from multivariable regression models, each considering a different predictor.....	48

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Anatomie du plancher pelvien	8
Figure 2 Anatomie de l'innervation périphérique du bas appareil urinaire.....	10
Figure 3 Exemple de calendrier mictionnel.....	14
Figure 4 Exemple d'image pouvant être obtenue à l'aide de l'échographie 3D/4D.	19
Figure 5 Exemple de mesure de la position du col vésical par rapport à la symphyse pubienne.....	21

Figures de l'article

Figure 1 Study flow chart	43
Figure 2 Changes in measures of mean total and external sphincter volumes and of the number of stress incontinence episode frequency (IEF) on three-day bladder diary from baseline to 12 months post-injection....	45

LISTE DES ABREVIATIONS

ALPP	<i>Abdominal Leak Point Pressure</i>
AMDC	<i>Autologous muscle derived cells</i>
BUD	Bilan urodynamique
HMU	Hypermobilité urétrale
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
ICS	<i>International Continence Society</i>
IU	Incontinence urinaire
IUGA	<i>International Urogynecological Association</i>
VLPP	<i>Valsalva Leak Point Pressure</i>

À Carl, mon mari et meilleur ami
À Adam et Tristan, mon cœur et ma vie

REMERCIEMENTS

J'aimerais avant tout remercier mes deux directrices de recherche, Prof. Mélanie Morin et Prof. Le Mai Tu. Vous avez cru en moi et vous avez accepté de vous embarquer dans un projet de maîtrise alors que j'étais en *fellowship* à l'étranger. Je vous en serai pour toujours reconnaissante. Nous avons eu beaucoup d'embûches, mais nous avons réussi et c'est principalement grâce à votre soutien continu. J'apprécie aussi que vous ayez suivi mon rythme (*fellow*, début de pratique, deux grossesses...) sans jamais me mettre de pression. Il n'y a pas de mots pour exprimer ma gratitude. Merci du fond du cœur.

Je désire aussi remercier les autres membres du jury, Dre. Martine Jolivet et Prof. Jean-Charles Pasquier pour leur temps et leur expertise dans le domaine. J'en profite pour remercier mes collègues, les urologues du service d'Urologie du CHUS, pour leur support continu et leurs encouragements pour la complétion de ma maîtrise. Merci aussi aux étudiants en physiothérapie qui ont participé à la collecte de données pour l'étude.

Finalement, je désire remercier mes proches. Carl, merci pour toutes ces soirées où tu m'as libérée pour travailler sur ma maîtrise. Ce n'était pas facile avec un bébé, mais nous avons réussi ! Merci aussi à mes parents pour m'avoir sensibilisée sur l'importance de l'éducation et m'avoir soutenue tout au long de mes études. Je suis qui je suis aujourd'hui grâce à vous ! Je souhaite aussi remercier ma sœur pour ses judicieux conseils en recherche et mon frère pour ses encouragements.

1. INTRODUCTION

L'incontinence urinaire (IU) se définit comme toute «plainte de perte d'urine involontaire» (Haylen et al., 2011). Dans la majorité des études, la prévalence de l'IU chez la femme varie entre 25 et 45% (Abrams et al., 2016). L'IU à l'effort, c'est-à-dire la présence de fuites urinaires dues notamment à la toux, au rire, aux éternuements, est souvent rapportée comme étant le type d'IU le plus fréquent (Dooley et al., 2008; Bettez et al., 2012). L'IU peut avoir de très importantes répercussions sur la qualité de vie des femmes qui en souffrent et peut même mener à la dépression (Kılıç, 2016).

Une prise en charge adéquate de l'IU à l'effort est donc primordiale. Un traitement conservateur est initialement préconisé. Il implique, entre autres, selon la Société Internationale de Continence, la perte de poids (niveau d'évidence clinique 1), la physiothérapie périnéale (niveau d'évidence clinique 1), la cessation tabagique (niveau d'évidence clinique 3) et l'utilisation cônes vaginaux (niveau d'évidence clinique 1). Des pessaires peuvent aussi être utilisés pour réduire l'IU à l'effort (Abrams et al., 2016). Lorsque le traitement conservateur échoue, un traitement chirurgical peut être proposé à la patiente. Celui-ci dépendra de la physiopathologie de l'IU à l'effort (Bettez et al., 2012). En fait, il existe principalement deux hypothèses soit l'hypermobilité urétrale (HMU) (défaut de support de l'urètre) et l'insuffisance sphinctérienne intrinsèque (Mcguire et Lytton, 1978). Lorsque l'IU à l'effort est majoritairement causée par une HMU, les options chirurgicales incluent la colposuspension, la sangle aponévrotique au col vésical et la bandelette synthétique sous-urétrale (Bettez et al., 2012). Actuellement, les bandelettes synthétiques sous-urétrales sont majoritairement utilisées pour le traitement chirurgical de l'IU à l'effort. Par contre, bien qu'elles aient un excellent taux de succès, elles peuvent aussi être associées à des complications telles qu'une douleur pelvienne ou aux cuisses (9,9% à 24 heures et 1,0% à 1 an de la chirurgie), des infections urinaire récidivantes (1,6%), une érosion vaginale (1,0%) (Serati et al., 2013a). Les sangles aponévrotiques et les injections péri-urétrales d'agents comblants sont une option pour le traitement de l'IU à l'effort principalement causée par une insuffisance sphinctérienne intrinsèque (Bettez et al., 2012).

Leur bénéfice réel est cependant remis en question puisque leur efficacité semble comparable à celle des injections de placebo (Kirchin et al., 2017). Les agents comblants peuvent aussi se résorber ou migrer et, par conséquent, nécessiter des injections répétées (Appell et al., 2006; Boissier et Karsenty, 2013). Il y a donc un besoin important d'identifier une nouvelle option thérapeutique pour l'IU à l'effort qui serait à la fois efficace et qui aurait un faible risque de complications.

L'injection de cellules souches musculaires au niveau du sphincter urétral pour le traitement de l'IU à l'effort est maintenant étudiée depuis quelques années. Plusieurs essais cliniques non randomisés ont d'ailleurs démontré son efficacité pour le traitement de l'IU à l'effort (Carr et al., 2013; Gras et al., 2014; Peters et al., 2014). L'étude mère du projet de recherche (Jankowski et al., 2018) qui est au cœur de ce mémoire, est en fait le premier essai clinique randomisé placebo-contrôlé évaluant l'efficacité des injections de cellules souches musculaires. L'analyse intérim de cette étude multicentrique réalisée sur 141 patientes a, de façon surprenante, démontré un taux de réponse élevé dans le groupe placebo, mettant fin au recrutement de l'étude. Cependant, les analyses post hoc ont suggéré qu'avec des critères de réponses plus sévères, les injections d'AMDC semblaient être supérieures au placebo (injection de salin et de milieu de cryoconservation) pour réduire les épisodes l'IU à l'effort. Il semble aussi que ce type de traitement pourrait être plus efficace chez les patientes ayant déjà eu un traitement chirurgical pour l'IU à l'effort, en d'autres mots, une correction de l'HMU.

En somme, tel que discuté précédemment, les options chirurgicales actuellement disponibles pour le traitement de l'IU à l'effort sont sous-optimales. Les injections de cellules souches musculaires intra-sphinctériennes semblent prometteuses. Bien que leur potentiel ait été démontré dans plusieurs études prospectives sans groupe de comparaison, aucune n'a démontré leur effet sur la morphologie du sphincter urétral. Il serait aussi primordial de pouvoir cibler les patientes qui pourraient le plus bénéficier d'un tel traitement. Or, les facteurs prédictifs de succès des injections de cellules souches musculaires n'ont, jusqu'à présent, jamais été étudiés, contrairement à d'autres traitements de l'IU à l'effort. Par

exemple, en ce qui concerne les bandelettes sous-urétrales, une obésité, un antécédent de chirurgie pour IU à l'effort, une faible HMU, une IU plus sévère au pad test et une faible pression de fuite abdominale ont, entre autre, été identifiés comme facteurs prédicteurs d'échec des bandelettes sous-urétrales (Cammu et al., 2009; Richter et al., 2011; Hwang et al., 2012; Serati et al., 2013b; Serati, Sorice, et al., 2017). Il serait donc conséquent d'identifier des facteurs prédicteurs de succès des injections de cellules souches musculaires afin de pouvoir mieux identifier les patientes qui pourraient en bénéficier.

Ce mémoire tentera donc de répondre à trois objectifs importantes. Le premier est d'étudier l'effet des injections de cellules souches sur la morphométrie du sphincter urétral en comparaison au groupe placebo. Le second est d'explorer l'efficacité du traitement pour la réduction des épisodes d'IU à l'effort après le traitement. Le dernier est d'identifier des facteurs prédicteurs de succès des injections de cellules souches musculaires. Pour ce faire, nous procédons tout d'abord par une recension des écrits. Plus précisément, les types d'IU, en particulier l'IU à l'effort, l'évaluation de l'IU à l'effort, les traitements de l'IU à l'effort et finalement, les études sur les cellules souches musculaires autologues seront discutés. La section subséquente présentera un article qui rapporte la méthodologie utilisée dans l'étude, les résultats obtenus et leur interprétation. Puis, une discussion plus détaillée reprendra les résultats de l'étude, abordera ses forces et ses limites et avancera des perspectives de recherche avant de conclure ce mémoire.

2. RECENSION DES ÉCRITS

2.1 L'incontinence urinaire

2.1.1 Les types d'incontinence urinaire

L'incontinence urinaire (IU) a été définie par l'*International Urogynecological Association* (IUGA) et la *International Continence Society* (ICS) comme toute « plainte de perte d'urine involontaire » (Haylen et al., 2011). Plusieurs aspects de l'IU doivent être considérés, notamment le type, la fréquence, la sévérité, les facteurs aggravants, l'impact social ainsi que l'impact sur l'hygiène et sur la qualité de vie (Chapple et Milsom, 2012). Il existe plusieurs types d'IU, les plus fréquents étant l'IU à l'effort, l'IU par urgenturie ou encore l'IU mixte. Tel que définie par l'IUGA et l'ICS, l'IU à l'effort est caractérisée par des pertes d'urine involontaires lors d'un effort, d'un exercice physique, d'une toux ou d'un éternuement (Haylen et al., 2011). L'IU par urgenturie quant à elle correspond à des pertes d'urine associées à une urgence mictionnelle. Lorsque ces deux types d'IU sont présents, il s'agit d'une IU mixte (Abrams et al., 2016). Une étude américaine du *National Health and Nutrition Examination Survey* (Dooley et al., 2008), se penchant sur la prévalence de l'IU chez 4229 femmes âgées de plus de 20 ans, a démontré que 49,6% d'entre elles rapportaient avoir de l'IU, tous types confondus. Parmi celles-ci, l'IU à l'effort, mixte et par urgenturie étaient présentes chez 49,8%, 34,3% et 15,9%, respectivement. Plusieurs autres types d'IU ont été rapportés notamment l'IU par trop-plein, l'IU post-mictionnelle et l'IU extra-urétrale. L'IU par trop-plein est associée à la rétention urinaire de sorte que seul l'excédent d'urine est évacué de façon involontaire (Chapple et Milsom, 2012). L'IU post-mictionnelle correspond à une fuite d'urine involontaire suivant une miction (Haylen et al., 2011). L'IU fonctionnelle peut être présente chez les patients ayant une limitation physique et/ou cognitive les empêchant d'utiliser la toilette pour uriner (Abrams et al., 2016). Finalement, l'IU extra-urétrale est associée à une fistule, c'est-à-dire une communication anormale entre deux structures comme la vessie et le vagin (Chapple et Milsom, 2012). L'IU peut

grandement affecter la qualité de vie des femmes qui en souffrent et l'IU à l'effort est le type le plus fréquent.

2.1.2 L'incontinence urinaire à l'effort

L'épidémiologie

Il a été estimé qu'en 2018, 153.4 millions de femmes dans le monde entier auront une IU à l'effort et 52.5 millions auront une IU mixte (Irwin et al., 2011). La prévalence de l'IU à l'effort en fonction de l'âge suit une courbe gaussienne avec une prévalence maximale de 34,2% entre 40 et 59 ans (Dooley et al., 2008). En plus de l'âge, plusieurs autres facteurs de risque pour l'IU à l'effort ont été identifiés, notamment l'obésité, le tabagisme, la grossesse et l'accouchement par voie vaginale (Luber, 2004; Magon et al., 2011). Les femmes obèses (IMC ≥ 30) ont deux fois plus de risque d'avoir de l'IU à l'effort, et ce, indépendamment de leur parité et de leur âge (Subak et al., 2005; Rogers, 2008). De plus, l'IU peut grandement affecter la qualité de vie des femmes qui en sont atteintes, rendant les activités de la vie quotidienne stressantes et pouvant même mener à la dépression (Kılıç, 2016). L'IU influence négativement les déplacements, l'habillement et l'activité physique de celles qui en souffrent (Hermansen et al., 2010). L'IU à l'effort peut avoir des répercussions importantes sur la vie sexuelle des patientes. Lorsqu'elle survient lors de relations sexuelles, elle peut être la cause de gêne et de problèmes relationnels (Barber et al., 2005). L'IU a aussi été associée à une faible libido, une sécheresse vaginale et de la dyspareunie (Handa et al., 2004). Par ailleurs, l'IU demeure un grand fardeau économique pour la société en général, mais aussi pour les patientes étant donné le coût élevé des protections (Wilson et al., 2001). On estime qu'au total, l'IU coûte près de 8.5 milliards de dollars aux canadiens annuellement (Cameron Institute, 2014). L'IU, et particulièrement l'IU à l'effort, mérite une attention particulière afin d'améliorer sa prise en charge thérapeutique et ce, en raison de sa forte prévalence et de son impact majeur sur la qualité de vie des femmes qui en souffrent.

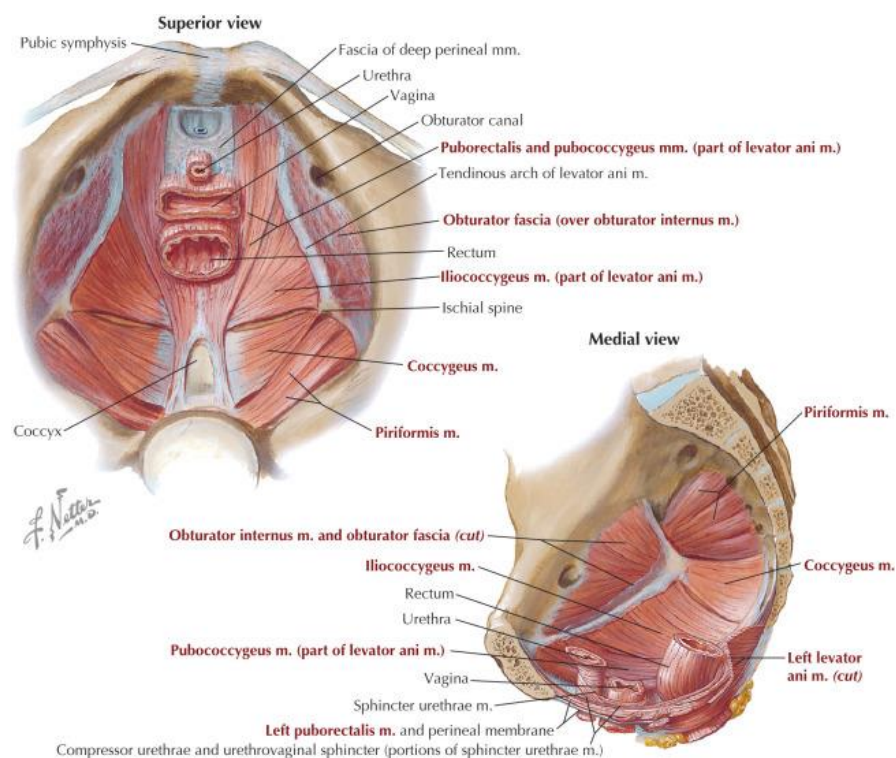
L'anatomie du bas appareil urinaire

Une bonne compréhension de la physiopathologie de l'IU à l'effort requiert avant tout une aussi bonne connaissance de l'anatomie en lien avec les mécanismes de continence. Pour commencer, la vessie est positionnée en antérieur dans le bassin par rapport au vagin et à l'utérus. Ses parois supérieures et antéro-supérieures sont recouvertes de péritoine, alors que ses parois antéro-inférieures et latérales sont recouvertes de graisses péri-vésicales et rétro-pubiennes, de même que de tissus conjonctifs. Le col vésical est situé à la base de la vessie et est le site de jonction entre la vessie et l'urètre. Ce dernier correspond à un tube qui part du col vésical et qui se rend au vestibule vaginal (Chung et al., 2012). La longueur moyenne de l'urètre est de 3 cm (Fontaine et al., 2018). Il est suspendu sous le pubis par un hamac formé du ligament suspenseur du clitoris (ligament urétral antérieur) et du ligament pubo-urétral (ligament urétral postérieur). L'épithélium urétral est supporté par une riche vascularisation sous-muqueuse (Chung et al., 2012).

Le système de contrôle de la continence à l'effort est constitué de deux entités: une unité sphinctérienne et un système de soutien. L'unité sphinctérienne comprend à la fois le sphincter lisse et le sphincter strié (Leroi et Le Normand, 2007). Le sphincter lisse est situé au niveau du col vésical. Chez la femme, ce sphincter, formé de fibres musculaires lisses, semble beaucoup moins efficace pour la continence comparativement à celui de l'homme (Chung et al., 2012). En fait, c'est le sphincter strié qui est le plus important pour le maintien de la continence. Situé dans les 2/3 distaux de l'urètre chez la femme, il équivaut à environ 20 à 60% de la longueur de l'urètre (Leroi et Le Normand, 2007). Le sphincter strié comprend deux portions, soit une portion supérieure correspondant au rhabdosphincter et s'étendant du 15^e au 64^e percentile de façon à entourer l'urètre comme un beigne, et une portion inférieure correspondant aux muscles du diaphragme urogénital (compresseur de l'urètre et sphincter urétrovaginal) du 54^e au 76^e percentile. Les fibres musculaires de ces derniers entourent la portion antérieure de l'urètre et s'attachent sur les murs vaginaux latéraux (Ashton-Miller et DeLancey, 2007). L'épaisseur de la partie postérieure du sphincter strié varie selon l'âge (Leroi and Le Normand, 2007). Chez le fœtus, il est complètement annulaire (Colleselli et al., 1998). Avec l'âge, sa partie postérieure est

progressivement remplacée par du tissu fibreux (Leroi et Le Normand, 2007). Chez l'adulte, le sphincter strié a donc une forme d'oméga, de sorte que la face postérieure de l'urètre est libre (Yiou et al., 2009).

Le système de soutien, quant à lui, est formé de la paroi antérieure du vagin, des fascias et muscles adjacents (DeLancey, 1990; Leroi et Le Normand, 2007; Chung et al., 2012). Le fascia pelvien est formé de tissus conjonctifs non contractiles contenant des zones plus épaisses qui correspondent à des ligaments. Il comprend le fascia pelvien viscéral et pariétal. Le fascia pelvien viscéral enveloppe les organes pelviens, les nerfs et les vaisseaux et relie les organes viscéraux aux parois du bassin. Le fascia pariétal, quant à lui, correspond en fait au fascia endopelvien. Il recouvre les parois et le plancher du bassin. L'arc tendineux du fascia pelvien est formé de l'épaississement du fascia endopelvien (Livingston, 2016). Il s'étend du pubis à l'épine ischiatique de façon bilatérale et permet l'insertion des muscles du plancher pelvien (DeLancey, 1990). Le fascia endopelvien ne forme que la première couche interne du plancher pelvien; vient ensuite le muscle transverse profond, le diaphragme musculaire pelvien (comprenant les muscles élévateurs de l'anus et coccygien), la membrane périnéale (diaphragme urogénital) et le périnée (triangles urogénital et anal) (Yiou et al., 2009; Livingston, 2016). L'élévateur de l'anus est un complexe formé des muscles pubococcygien, iliococcygien et puborectal (Figure 1). Le muscle transverse profond agit d'ailleurs en synergie avec les muscles pubococcygien et iliococcygien (Rocca Rossetti, 2016). Le périnée, quant à lui, comprend les muscles ischiocaverneux et bulbocaverneux qui sont liés à la partie ventrale de l'urètre (Yiou et al., 2009). La zone la plus faible du plancher pelvien correspond à l'hiatus urogénital, qui est d'ailleurs fermé caudalement par les muscles ischiocaverneux et bulbocaverneux (Yiou et al., 2009; Chung et al., 2012). L'hiatus urogénital permet l'aboutissement de l'urètre, du vagin et du rectum chez la femme. La portion musculaire qui l'entoure est aussi appelé muscle puboviscéral (Chung et al., 2012).

Figure 1**Anatomie du plancher pelvien**

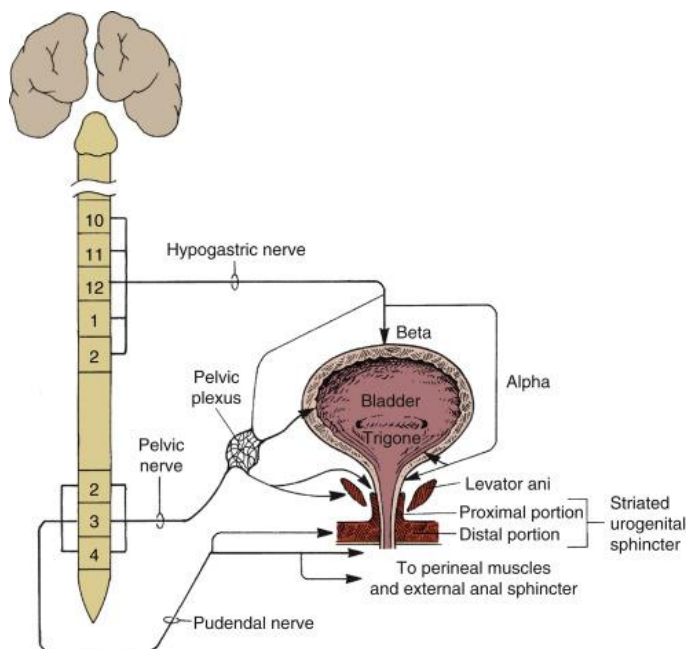
Tiré de Hansen, John T., PhD. (2018). Netter's Clinical Anatomy: Pelvis and Perineum (Figure 5.4), Elsevier. Autorisation obtenue de l'éditeur le 7 mars 2019.

Tel que mentionné précédemment, le système de contrôle de la continence à l'effort est constitué de deux entités: une unité sphinctérienne et un système de soutien. Bien que celles-ci aient un même objectif et contiennent toutes les deux des fibres musculaires striées, elles se distinguent en tout point. Tout d'abord, du point de vue embryologique, les muscles du plancher pelvien se différencient beaucoup plus tôt que le sphincter strié, qui lui provient du mésenchyme indifférencié (Bourdelat et al., 1992; Borirakchanyavat et al., 1997; Leroi et Le Normand, 2007). De plus, la morphologie, le métabolisme et l'innervation des types de fibres qui composent ces deux entités sont aussi complètement différents. Les fibres musculaires des muscles striées sont formées de grandes cellules, permettant une contraction rapide mais peu soutenue, contrairement à celles du sphincter strié (Leroi et Le Normand, 2007). En

résumé, l'unité sphinctérienne et les muscles du plancher pelvien, en particulier le muscle élévateur de l'anus, sont importants pour le maintien de la continence.

L'innervation du bas appareil urinaire

L'appareil urinaire inférieur est innervé par trois types de nerfs périphériques : sympathiques, parasympathiques et somatiques (Yoshimura et Chancellor, 2012). Les nerfs sympathiques proviennent des segments T10 à L2 de la moelle épinière et se dirigent vers le ganglion mésentérique inférieur. De là, ils forment une synapse pour soit former le nerf hypogastrique, soit entrer dans le plexus pelvien situé à la base de la vessie via le tronc sympathique. Les fibres parasympathiques proviennent des racines S2 à S4 de la moelle sacrée et se dirigent vers le plexus pelvien pour se rendre à la paroi vésicale, via les nerfs splanchniques pelviens. Des fibres motrices du système nerveux somatique proviennent aussi des segments S2-S4 de la moelle sacrée (noyaux d'Onuf) et innervent le muscle élévateur de l'anus ainsi que le sphincter strié via le nerf honteux (Livingston, 2016). Les nerfs afférents provenant des nerfs pelviens, hypogastriques et pudendaux transmettent l'information du bas appareil urinaire à la moelle lombosacrée (Yoshimura et Chancellor, 2012).

Figure 2**Anatomie de l'innervation périphérique du bas appareil urinaire**

Tiré de Walters, Mark D., MD; Karram, Mickey M., MD (2015): Urogynecology and reconstructive pelvic surgery (Figure 4.1), Elsevier. Autorisation obtenue de l'éditeur le 13 mai 2019.

La physiologie du bas appareil urinaire

Deux éléments sont essentiels à la continence : un remplissage de vessie à basse pression et une fermeture complète du système infra-vésical (Chapple et Milsom, 2012). Plus précisément, pour que le bas appareil urinaire fonctionne normalement, la vessie doit être en mesure d'emmagasiner l'urine tout en maintenant une basse pression vésicale, alors que le système sous-vésical doit demeurer étanche (Abrams et al., 2016). Pour assurer une continence, plusieurs circuits nerveux sont sollicités. Tout d'abord, au fur et à mesure que la vessie se distend, les motoneurones efférents sont activés, stimulant ainsi la contraction du sphincter strié (Padmanabhan et Dmochowski, 2014). De plus, le sphincter interne se contracte alors que le détrusor est inhibé via les nerfs sympathiques. Le circuit sacré parasympathique est aussi désactivé (Chapple and Milsom, 2012).

De manière plus spécifique, pour le maintien de la continence à l'effort, la pression de clôture de l'urètre doit être supérieure à la pression intra-vésicale. Un effort physique, par exemple la toux, engendre une augmentation de la pression abdominale qui implique de facto une augmentation de la pression intra-vésicale (Delancey et Ashton-Miller, 2004). Pour assurer l'intégrité fonctionnelle du sphincter strié et par le fait même, augmenter la pression de clôture lors d'un effort physique, plusieurs facteurs sont requis : une apposition étanche de la lumière urétrale, une compression de la paroi urétrale notamment par la musculature qui l'entoure, une structure de soutien pour empêcher l'urètre proximal de se déplacer, une transmission de la pression pour compenser l'augmentation de pression abdominale et un contrôle neurologique (Chapple et Milsom, 2012). Par exemple, lorsque la pression abdominale augmente, les contractions toniques du muscle pubococcygien permettent de garder fermé l'hiatus urogénital, de façon à assurer la compétence des sphincters urétral et anal (Chermansky et Moalli, 2016). La couche vasculaire et le collagène présents au niveau de l'urètre sont aussi importants pour la continence (Leroi et Le Normand, 2007). En effet, la muqueuse et la sous-muqueuse de l'urètre forment un coussin qui contribuent de façon significative à la pression de clôture de l'urètre (Chung et al., 2012).

La physiopathologie de l'IU à l'effort

La maîtrise de la physiologie du bas appareil urinaire permettra maintenant de mieux comprendre la physiopathologie de l'IU à l'effort. Tel que mentionné précédemment, lorsque la pression de clôture urétrale est incapable de contrer l'augmentation de la pression intra-vésicale, notamment lors d'un effort, il en résulte une IU. Celle-ci peut principalement être causée par deux mécanismes soit l'HMU (défaut de support de l'urètre) et l'insuffisance sphinctérienne intrinsèque. McGuire et Lytton (1978) sont les premiers à avoir dichotomisé les étiologies de l'IU à l'effort. La distinction entre ces deux mécanismes est importante pour la prise en charge thérapeutique (Smith et al., 2012). Ils doivent néanmoins être vus comme un continuum plutôt que comme deux unités dichotomiques, puisque bien qu'une des composantes puisse être prédominante, l'autre peut tout aussi bien être présente également (Chapple et Milsom, 2012).

L'HMU « reflète l'importance de la désolidarisation de l'urètre proximal et du col vésical » (Cortesse et al., 2007). Lorsque les muscles du plancher pelvien sont affaiblis, les tissus conjonctifs s'étirent, induisant ainsi une HMU (Chermansky et Moalli, 2016), d'où la « théorie du hamac » élaborée par DeLancey (DeLancey, 1994). Le défaut de soutien du col vésical qui en résulte empêche la transmission adéquate de la pression intra-abdominale au niveau de l'urètre proximal, ce qui engendre une IU à l'effort (Vinarov et al., 2017). L'HMU est souvent liée aux grossesses et aux accouchements par voie vaginale de même qu'aux chirurgies pelviennes et aux efforts abdominaux chroniques (ex : toux/constipation chronique) (Chapple et Milsom, 2012). L'HMU peut être identifiée lors d'un examen clinique ou d'une imagerie médicale. Classiquement, elle est définie comme une angulation de plus de 30° d'une tige de coton positionnée dans l'urètre, par rapport à sa position de repos, au Valsalva ou à la toux (Karram et Bhatia, 1988; Smith et al., 2012). Cependant, ce test n'est pas plus recommandé en pratique étant donné ses difficultés de réalisation et d'interprétation (Cortesse et al., 2007).

Le concept de l'insuffisance sphinctérienne intrinsèque a été introduit par McGuire et al. lorsque son équipe a observé la persistance d'une IU à l'effort après plusieurs chirurgies correctrices de l'HMU dans leur étude rétrospective. La déficience du sphincter était caractérisée par un col vésical et un urètre proximal ouverts en position de repos avec peu ou pas de descente urétrale à l'effort (McGuire et Lytton, 1978; Chapple et Milsom, 2012). L'insuffisance sphinctérienne intrinsèque peut être causée par plusieurs conditions telles que les antécédents de chirurgies urétrales ou péri-urétrales (causant un processus de fibrose ou de dénervation), le vieillissement, les atteintes neurologiques et la radiothérapie pelvienne (Chapple et Milsom, 2012). Cliniquement, elle peut être identifiée de plusieurs façons, notamment par une fuite « passive », une faible pression de clôture de l'urètre ou une faible pression de fuite au Valsalva (Hosker, 2009). En résumé, l'HMU affecte directement les mécanismes de fermeture extrinsèques alors que l'insuffisance sphinctérienne correspond plutôt à une atteinte des mécanismes de fermeture intrinsèques de l'urètre (Smith et al., 2012).

D'autres éléments anatomiques sont aussi à considérer en ce qui a trait à l'IU à l'effort. Tel que discuté précédemment, la muqueuse et la sous-muqueuse de l'urètre forment un coussin qui contribuent de façon significative à la pression de clôture de l'urètre. Ces couches sont dépendantes de l'œstrogène et, par conséquent, peuvent s'atrophier pendant la ménopause et favoriser une IU à l'effort (Chung et al., 2012). Aussi, il a été démontré qu'un clampage artériel au niveau de l'urètre, pouvait diminuer la pression urétrale d'un tiers (Rud et al., 1980), soulignant ainsi l'importance de la couche vasculaire dans la continence. De plus, il a été démontré que les femmes incontinentes avaient moins de collagène au niveau de l'urètre (Ulmsten et al., 1987).

En résumé, le système de contrôle de la continence à l'effort est constitué de deux entités : un système de soutien et une unité sphinctérienne. Lorsque le système de soutien est déficient, il en résulte essentiellement une HMU. Une atteinte à l'unité sphinctérienne est plutôt associée à une insuffisance sphinctérienne intrinsèque.

2.2 L'évaluation de l'incontinence urinaire à l'effort

2.2.1 L'évaluation clinique de l'incontinence urinaire à l'effort

Selon les recommandations de l'Association d'Urologie Canadienne (Bettez et al., 2012), l'évaluation complète de l'IU chez l'adulte nécessite les éléments suivants : l'histoire de la maladie actuelle, la revue des systèmes, l'histoire sociale, l'examen physique, les investigations appropriées et la discussion des attentes thérapeutiques. L'examen physique inclut, entre autres, une évaluation de l'apparence générale, un examen neurologique ciblé, pelvien (incluant la fonction musculaire), bimanuel et anorectal ainsi qu'un test à la toux (objective l'incontinence urinaire sur vessie pleine lors d'une toux). Une analyse d'urine, un calendrier mictionnel sur 3 jours et des pads tests sont aussi recommandés. Outre le calendrier mictionnel et les pads tests, les questionnaires d'évaluation de l'IU peuvent aussi permettre de quantifier la sévérité des fuites urinaires (Abrams et al., 2016).

Le calendrier mictionnel

Le calendrier mictionnel consiste à noter l'heure et le volume de chacune des mictions sur 24 heures, pendant au moins 2 à 3 jours (non nécessairement consécutifs), ainsi que les épisodes d'IU et les changements de protections (Figure 2). Il s'agit d'un exercice simple et non coûteux permettant au clinicien d'évaluer la sévérité des fuites urinaires en se basant sur de précieuses informations, notamment la fréquence mictionnelle diurne et nocturne, la quantité d'urine produite sur 24 heures, le volume de miction maximale, le volume de miction moyenne, le nombre d'épisodes d'IU (et les conditions dans lesquelles elles surviennent), le nombre de protections utilisées par 24 heures, etc. (Haylen et al., 2011; Abrams et al., 2016). Le calendrier mictionnel peut donc permettre d'évaluer l'importance de l'IU et son évolution suite à un traitement. En effet, il n'est pas rare qu'après un traitement conservateur ou chirurgical, les patientes ne soient pas complètement continentes, bien que leur condition se soit améliorée. Il a été démontré qu'à partir d'environ 50% de réduction des épisodes d'IU, les patientes percevaient une amélioration cliniquement significative, et que cette amélioration devenait encore plus significative avec des réductions des épisodes d'IU de 75% et 90-100% (Yalcin et al., 2010). La fidélité test-retest du calendrier mictionnel a été évaluée dans une étude prospective multicentrique. Lorsque complété sur 24 heures, le nombre d'épisode d'IU a une bonne fidélité, alors que le nombre total de miction a une fidélité marginale. Le calendrier mictionnel sur trois jours, quant à lui, a une bien meilleure fidélité test-retest sur chacun de ces critères (Groutz et al., 2000).

Figure 3

Exemple de calendrier mictionnel

Date	Heure	Ingestion (mL ou oz)	Miction (mL ou oz)	Incontinence (P, M, G)	Circonstance de l'incontinence	Changement de protection

Le pad test

Le pad test, quant à lui, a initialement été décrit comme une méthode d'évaluation de l'IU par James et al. en 1971 (James et al., 1971). Il permet de quantifier en grammes la perte d'urine en mesurant l'augmentation du poids de la protection, soit sur 1 heure ou sur 24 heures. Il n'y a pas d'association entre la quantité de perte d'urine mesurée par le pad test et le degré d'HMU. Il a cependant été démontré que les pertes sont plus importantes en présence d'une insuffisance sphinctérienne (Fleischmann et al., 2003). Lors du pad test d'1 heure, après avoir bu 500 ml de liquide sans sodium en moins de 15 minutes, une série d'exercices prédéfinis (examen standardisé par la Société Internationale de Continence) doivent être exécutés (Haylen et al., 2011; Abrams et al., 2016). Une augmentation du poids de la protection de ≥ 1 g suggère un test positif. Le pad test d'1h a été démontré comme ayant une bonne corrélation avec l'évaluation subjective de l'IU (Liebergall-Wischnitzer et al., 2010). Cependant, il a une fidélité test-retest cliniquement faible (Simons et al., 2001).

Contrairement au pad test d'une heure, celui de 24 heures se déroule au domicile de la patiente lors des activités de la vie quotidienne (Haylen et al., 2011; Abrams et al., 2016). Ce test est considéré positif lorsque le poids de la protection augmente de ≥ 1.3 g. Le pad test de 24 heures est plus reproductible et plus fiable que celui d'une heure, mais il est aussi plus fastidieux pour la patient (Abrams et al., 2016). Le pad test de 24 heures a été démontré comme étant supérieur à l'évaluation de l'IU subjective rapportée par les patients (Ryhammer et al., 1998). Par ailleurs, il a aussi été démontré qu'il y avait une bonne corrélation entre le pad test de 24 heures et un questionnaire évaluant la sévérité des symptômes d'IU soit l'*International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form* (Karantanis et al., 2004). Le pad test peut aussi être effectué sur 48 heures. Cependant, Mouritsen et al. ont démontré que ce dernier n'était pas supérieur au pad test de 24 heures (Mouritsen et al., 1989). En somme, selon les experts, le pad test d'une heure est le plus approprié pour l'évaluation initiale de routine de l'IU, alors que celui de 24 heures est surtout utilisé pour évaluer la réponse à un traitement (Krhut et al., 2014).

Les questionnaires d'évaluation de l'incontinence urinaire

Plusieurs questionnaires ont été développés pour mieux évaluer l'IU. Il est recommandé de les utiliser en association avec l'histoire de la maladie actuelle et l'examen physique. L'*International Consultation on Incontinence* (ICI) a notamment développé un questionnaire validé en plusieurs langues : l'ICIQ. Il inclut plusieurs questions sur les symptômes d'IU. Il existe aussi une version abrégée connue sous le nom d'ICIQ-SF (Abrams et al., 2016). Son score peut varier de 0 à 21. Plus il est élevé, plus l'IU est sévère. Un score de 19 à 21 correspond donc à une IU très sévère (Klovning et al., 2009). Les résultats de ce questionnaire ont démontré une bonne validité test-retest (Hajebrahimi et al., 2004) et une bonne validité de critère (Karantanis et al., 2004; Klovning et al., 2009). D'autres questionnaires comme l'*Urogenital Distress Inventory* (UDI-6) et l'*Incontinence Impact Questionnaire* (IIQ-7) évaluent plutôt l'aspect incommode et l'impact de l'IU sur la vie quotidienne. Il a été démontré que ces deux questionnaires avaient une bonne fidélité test-retest à un niveau cliniquement significatif ainsi qu'une excellente validité et sensibilité au changement (Hagen et al., 2002).

En résumé, une évaluation clinique complète de l'IU requiert l'histoire de la maladie actuelle, la revue des systèmes, l'histoire sociale, un examen physique pertinent et ciblé, les investigations (par exemple, une analyse et culture d'urine) et la discussion des attentes thérapeutiques. Pour quantifier la sévérité de l'IU, un calendrier mictionnel, un pad test ainsi que des questionnaires sont disponibles. Le calendrier mictionnel sur 3 jours a l'avantage d'avoir une bonne corrélation avec la réponse clinique à un traitement, d'être reproductible et simple à compléter.

2.2.2 L'évaluation fonctionnelle et l'imagerie du sphincter urétral

Le bilan urodynamique

Le bilan urodynamique (BUD) est l'étalon d'or en ce qui concerne l'investigation de l'IU à l'effort. Il inclut tout d'abord une débitmétrie, suivie d'une cystomanométrie (Rachaneni et

Latthe, 2015). Cette dernière consiste à mesurer la pression à l'intérieur de la vessie pour évaluer les caractéristiques de son remplissage. Il s'agit d'un examen invasif dans lequel un cathéter est installé dans la vessie, habituellement par l'urètre, alors qu'un autre cathéter est installé au niveau du rectum. Lors de cet examen, il est possible de mesurer la pression de fuite abdominale (*Abdominal Leak Point Pressure* – ALPP), qui correspond à la pression abdominale minimale requise lors d'un Valsalva (*Valsalva Leak Point Pressure* - VLPP) ou d'une toux (*Cough Leak Point Pressure* – CLPP) pour causer une fuite urinaire (Abrams et al., 2016). Un VLPP ≤ 60 cm H₂O est associé à une plus courte longueur urétrale fonctionnelle et une plus faible activité sphinctérienne (Almeida et al., 2005). Le VLPP a été démontré comme ayant une bonne fidélité test-retest avec un même type de cathéter (Bump et al., 1995). Par contre, l'utilisation de l'ALPP est limitée par son manque de standardisation. Sa mesure peut être influencée par le type et le calibre du cathéter utilisé, le volume de la vessie et la position du patient (Chapple et al., 2005).

Un profil urétral peut être exécutée lors de la cystomanométrie. Elle permet d'obtenir plusieurs mesures dynamiques lors d'un Valsalva ou d'une toux ou encore, des mesures au repos (Almeida et al., 2005). Cet examen permet, entre autres, de mesurer la pression de clôture maximale de l'urètre, en d'autres mots, d'estimer la capacité de l'urètre et des tissus adjacents à maintenir une continence (Abrams et al., 2016). Lors du profil urétral, il est aussi possible de mesurer la pression de clôture maximale de l'urètre et la longueur fonctionnelle de l'urètre (Chapple et al., 2005). Une étude randomisée et multicentrique a démontré que le bilan urodynamique préopératoire, chez les patients souffrant d'IU à l'effort non compliquée, n'avait aucun impact sur la réponse clinique à un traitement chirurgical (Nager et al., 2012). Le coefficient de variation rapporté pour la fidélité inter-observateur du profil urétral varie de 3,1 à 11,5% (Toguri et al., 1980; Weber, 2001). Le profil urétral dynamique de toux aurait une spécificité et une sensibilité de 98% et 49%, respectivement (Swift et Ostergard, 1995). Il faut aussi mentionner que le BUD est un examen onéreux, invasif, inconfortable et qui est associé à un risque d'infection urinaire de 3 à 5% (Rachaneni et Latthe, 2015). C'est pour ces raisons que, selon les recommandations canadiennes, cet examen est uniquement indiqué lorsque le diagnostic est incertain, lorsque les symptômes rapportés ne correspondent pas

aux trouvailles de l'examen physique, ou encore, après l'échec d'un premier traitement pour IU (Bettez et al., 2012).

L'imagerie par résonnance magnétique

Depuis les années 1990, l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est aussi devenue une nouvelle option pour évaluer le plancher pelvien (Dietz, 2017). L'IRM, en offrant un excellent contraste pour les tissus mous et une acquisition multiplanare, permet de visualiser adéquatement l'urètre ainsi que les tissus péri-urétraux (El Sayed et al., 2007; Macura et Genadry, 2008; Macura, 2015). Macura et al. ont réalisé une étude qui confirme que l'IRM pourrait jouer un rôle important dans l'évaluation des patientes avec IU à l'effort, notamment pour faire la distinction entre la composante d'HMU et l'insuffisance sphinctérienne intrinsèque. Ils ont d'ailleurs démontré une excellente corrélation entre les diagnostics posés à l'IRM et ceux posés au BUD (sensibilité 100%, spécificité 88,9%) (Macura, 2015). Il demeure que les qualités psychométriques de l'IRM conventionnelle pour l'évaluation de l'IU ont été peu étudiées à ce jour.

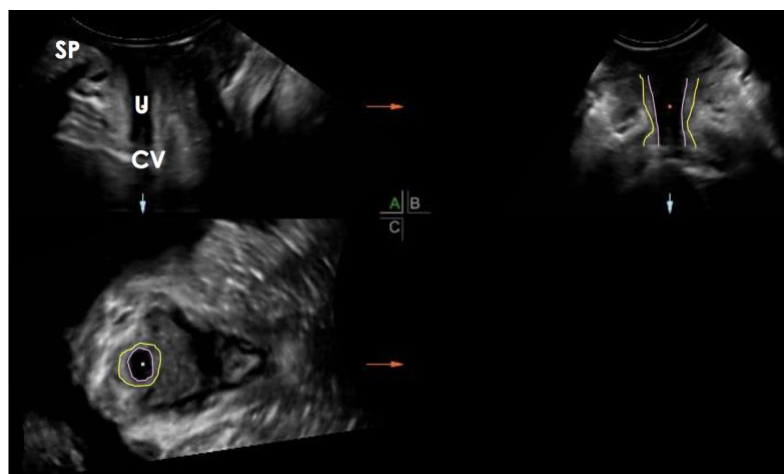
L'IRM dynamique, quant à elle, a surtout été étudiée pour l'évaluation des prolapsus pelviens puisqu'elle permet d'imager à haute résolution les quatre compartiments du pelvis (Pizzoferrato et al., 2014). Par rapport à l'examen clinique, elle a démontré une forte sensibilité, une forte spécificité et de bonnes valeurs prédictives positive et négative pour l'évaluation du compartiment antérieur et moyen (Gousse et al., 2000). Une étude turque (Tasali et al., 2012), incluant 25 patientes avec IU à l'effort et 8 patients contrôles, a évalué la morphologie de l'urètre avec l'IRM endovaginale ainsi que le degré de prolapsus du col vésical avec l'IRM dynamique. L'étude a démontré que, chez les femmes avec IU à l'effort, les trois couches de l'urètre soit le muscle strié, le muscle lisse et la muqueuse/sous-muqueuse étaient significativement plus minces que celles du groupe contrôle. De plus, les femmes avec IU à l'effort avaient une plus grande distorsion du ligament pubo-urétral de même qu'un angle vésico-urétral plus large. Bien que l'IRM offre plusieurs avantages, elle demeure encore peu utilisée vu sa disponibilité limitée et son coût élevé (Dietz, 2017). Les propriétés psychométriques de l'IRM pour l'évaluation de l'IU n'ont pas été étudiées.

L'échographie transpérinéale

L'échographie transpérinéale est utilisée pour investiguer anatomiquement l'IU à l'effort depuis plus de 30 ans. Il s'agit d'un examen peu coûteux, accessible et qui a l'avantage d'être dynamique (Dietz, 2010). Pour être réalisé, la patiente doit être en position de lithotomie, avec les hanches en flexion et en abduction. On peut alors positionner la sonde échographique sur le périnée, entre le pubis et la marge anale (Santoro et al., 2011). L'échographie permet de visualiser les parties de l'urètre ayant différentes échogénicités: la couche externe correspondant au sphincter strié, la couche moyenne au muscle lisse et la couche interne au tissu conjonctif et à la sous-muqueuse. La partie centrale représente la lumière de l'urètre et la muqueuse (Kupec et al., 2016) (Figure 3). Les images sont de qualité supérieure chez la femme enceinte, alors qu'elles sont de moins bonne qualité chez la femme post-ménopausée ayant une importante atrophie vulvo-vaginale (principalement causée par les variations d'hydratation des tissus) (Dietz, 2017). Le grand avantage de l'échographie 3D/4D par rapport à celle à deux dimensions, est qu'elle permet l'acquisition de volumes (Dietz, 2010).

Figure 4

Exemple d'images pouvant être obtenue à l'aide de l'échographie 3D/4D

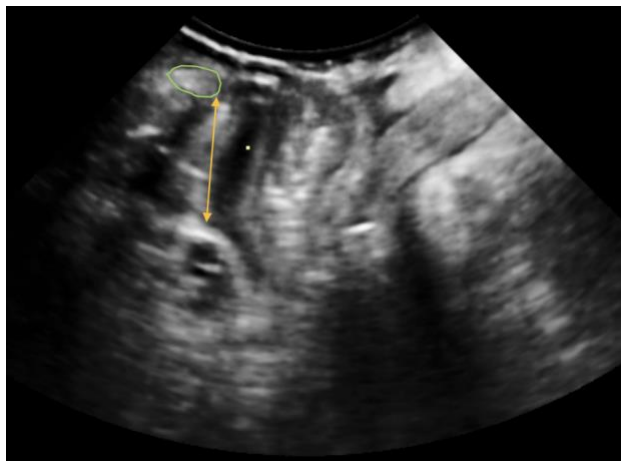


Légende :	CV : col vésical	SP : symphyse pubienne
	U : urètre	Jaune : délimitation externe du sphincter strié
		Rose : délimitation interne du sphincter strié

L'échographie transpérinéale a déjà été démontrée comme ayant une bonne validité de discrimination quant aux changements morphologiques du sphincter strié chez les femmes souffrant d'IU à l'effort. En effet, leurs sphincters ont tendance à être plus petits, plus minces et plus courts comparativement aux femmes continentales (Athanasίου et al., 1999). Dans le même ordre d'idée, selon une étude prospective de 105 patientes avec une IU à l'effort, il semble qu'il y ait aussi une corrélation positive entre le diamètre antéro-postérieur de l'urètre et sa pression de clôture maximale (Dietz et Clarke, 2001). Une étude prospective évaluant la valeur prédictive de la morphologie du sphincter strié, suite à une chirurgie correctrice pour l'IU (colposuspension de Burch), a bien établi une corrélation entre son volume échographique et la continence à l'effort (Digesu et al., 2009). Par ailleurs, l'hypermobilité du col vésical au Valsalva peut être mesurée avec une grande fiabilité en évaluant sa position relative par rapport à la symphyse pubienne (Dietz et al., 2004; Dietz, 2017) (Figure 4). Une forte corrélation a aussi été démontrée entre les résultats de l'échographie transpérinéale et le BUD pour poser le diagnostic d'hypermobilité de l'urètre et du col vésical (Minardi et al., 2007). De plus, il semble être possible d'acquérir une bonne maîtrise de l'échographie 3D/4D après seulement 3h de formation (Siafarikas et al., 2013). En somme, en plus d'être non invasive et dynamique, l'échographie transpérinéale 3D/4D a plusieurs avantages qui justifient son utilisation pour l'évaluation du plancher pelvien: ses excellentes qualités psychométriques, son faible coût, sa relative facilité d'apprentissage et sa bonne capacité de mesure des volumes.

Figure 5

Exemple de mesure de la position du col vésical par rapport à la symphyse pubienne



Légende : Vert : Symphyse pubienne
 Orange : Distance entre la symphyse pubienne et le col vésical

En conclusion, l'évaluation fonctionnelle et l'imagerie du sphincter urétral peut principalement se faire à partir du BUD, de l'IRM et de l'échographie transpérinéale. Le principal avantage du BUD est qu'il permet la prise de plusieurs mesures clés dont le VLPP et la pression de clôture maximale de l'urètre. Cependant, tel que mentionné précédemment, ces mesures peuvent grandement varier selon la manière dont est exécuté l'examen. De plus, il s'agit d'un examen onéreux, invasif et qui, dans tous les cas, ne change pas la réponse clinique à un traitement chirurgical. L'utilisation de l'IRM pour l'imagerie du sphincter urétral est souvent limitée par sa faible accessibilité et son coût élevé. L'échographie transpérinéale semble donc être actuellement le meilleur instrument pour évaluer le sphincter urétral. Les études démontrent une bonne corrélation avec les trouvaillles urodynamiques. L'échographie 3D/4D donne des images dynamiques, a d'excellentes qualités psychométriques et est non invasive, peu coûteuse et facile à maîtriser.

2.3 Les traitements de l'incontinence urinaire à l'effort

2.3.1 Les traitements conservateurs

Les sociétés savantes recommandent tout d'abord une prise en charge conservatrice pour le traitement de l'IU. Parmi les options de prise en charge conservatrice, on retrouve la thérapie comportementale, la rééducation périnéale et le pessaire (Bettez et al., 2012; Syan et Brucker, 2016). La rééducation périnéale favorise une meilleure stabilisation de l'urètre et augmente la pression de clôture (Bettez et al., 2012; Dumoulin et al., 2014; Syan et Brucker, 2016). Une méta-analyse Cochrane incluant 18 essais cliniques a démontré que les femmes souffrant d'IU à l'effort et ayant eu de la rééducation périnéale avaient 8 fois plus tendance à rapporter être complètement continentes et 17 fois plus de tendance à rapporter être continentes ou à avoir vu leur condition améliorée que le groupe contrôle (Dumoulin et al., 2014). La perte de poids pour les femmes obèses, l'arrêt du tabac et la diminution de la consommation de café sont aussi préconisés (Bettez et al., 2012; Syan and Brucker, 2016). D'ailleurs, un essai clinique non randomisé a démontré que, suite à une chirurgie bariatrique et une perte de poids secondaire, 61% des cas d'IU à l'effort étaient complètement résolus (Bulboller et al., 2017). Le pessaire, un instrument inséré dans le vagin pour supporter les compartiments du vagin, est aussi une option pour le traitement de l'IU à l'effort (Bettez et al., 2012; Abrams et al., 2016).

2.3.2 Les traitements pharmacologiques

Plusieurs molécules pharmacologiques ont été étudiées pour le traitement de l'IU à l'effort. Cependant, leur efficacité est très modeste comparativement à leurs effets secondaires. Plus précisément, la duloxétine, un inhibiteur de recapture de la sérotonine, combiné à de la norépinéphrine, a largement été étudiée pour le traitement de l'IU à l'effort (Abrams et al., 2016). Une revue systématique de la littérature et méta-analyse Cochrane incluant 10 essais

cliniques randomisés a démontré que les réponses des patientes à la duloxétine était supérieure au placebo quant à l'amélioration de leur qualité de vie et à leur perception d'amélioration des symptômes urinaires. Cependant, en termes de guérison objective de l'IU à l'effort, aucune différence significative n'a été démontrée entre le groupe ayant pris de la duloxétine et le groupe ayant pris le placebo. La nausée a été l'effet secondaire le plus rapporté (Mariappan et al., 2005). Bien que la duloxétine soit une option reconnue pour le traitement de l'IU à l'effort en Europe, elle ne l'est pas en Amérique du Nord (Abrams et al., 2016).

2.3.2 Les traitements chirurgicaux

Les chirurgies

Lorsque le traitement conservateur est inefficace, un traitement chirurgical peut être considéré. Le type d'IU à l'effort détermine le choix du traitement chirurgical. L'HMU peut être corrigée en repositionnant l'urètre dans le pelvis afin d'équilibrer la transmission de pression entre la vessie et l'urètre ou encore la résistance urétrale chez les femmes souffrant d'insuffisance sphinctérienne intrinsèque peut être augmentée de façon à améliorer la pression de clôture de l'urètre (Macura, 2015).

Les options chirurgicales du traitement de l'IU à l'effort principalement causée par une HMU incluent la suspension rétropubienne, la sangle aponévrotique au col vésical et la bandelette synthétique mid-urétrale. La suspension rétropubienne consiste à soulever les tissus situés autour de la jonction de la vessie et de l'urètre pour traiter l'HMU (Lapitan MCM, 2012). La sangle aponévrotique au col vésical permet de suspendre le col vésical en utilisant habituellement des matériaux organiques autogéniques tels que l'aponévrose antérieure des muscles grands droits de l'abdomen ou le fascia lata, une aponévrose de la cuisse. Ces deux dernières chirurgies sont des techniques invasives, car elles impliquent une approche abdominale par voie ouverte et peuvent souvent causer de la dysurie (Ayoub et al., 2004; Dmochowski et al., 2012). La bandelette au col vésical peut causer de la rétention urinaire

(Haab et al., 1996) et nécessite donc souvent l'apprentissage d'auto-cathétérismes en préopératoire. Aussi, le temps de convalescence plus long et le risque d'infection de plaie pour de telles chirurgies ne sont pas négligeables. Pour ces raisons, les bandelettes sous-urétrales synthétiques sont actuellement considérées comme étant l'étalon d'or en ce qui a trait au traitement chirurgical de l'IU à l'effort (Serati et al., 2013a). Il s'agit de positionner sous l'urètre, par voie vaginale, une bandelette synthétique qui empêche les fuites urinaires en agissant comme un hamac (Gaillet et al., 2012). D'ailleurs, son mécanisme d'action a été confirmé dans une étude prospective qui a démontré qu'à l'échographie, suite à la pose d'une bandelette sous-urétrale, l'HMU au Valsalva était corrigée (Di Pietto et al., 2010). Bien que les bandelettes sous-urétrales soient surtout efficaces dans les cas d'HMU grâce à leurs mécanismes d'action, elles pourraient aussi être bénéfiques dans des cas d'insuffisance sphinctérienne intrinsèque (Kim et al., 2015).

La bandelette sous-urétrale a un fort taux de succès et un faible taux de complications. Plus précisément, une méta-analyse réalisée par le groupe Cochrane, incluant 81 essais cliniques randomisés ou quasi-randomisés, a démontré qu'à long terme, les bandelettes sous-urétrales avaient des taux subjectifs d'efficacité complète variant entre 43-92% et de 51-88% pour les bandelettes trans-obturatrices et rétro-pubiennes, respectivement (Ford et al., 2017). Des complications peuvent cependant leur être associées: douleur pelvienne ou aux cuisses (9,9% à 24 heures et 1,0% à 1 an de la chirurgie), des infections urinaire récidivantes (1,6%), une érosion vaginale (1,0%) (Serati et al., 2013a). Santé Canada a d'ailleurs émis des avis de sécurité en 2010 et en 2014 quant à l'utilisation de ces bandelettes pour le traitement de l'IU à l'effort. Les recommandations émises étaient essentiellement de bien renseigner les patientes sur les traitements alternatifs possibles ainsi que les risques de complications per- et post-opératoires (Santé Canada, 2014). L'Association des urologues du Canada a aussi émis un communiqué complémentaire en 2016 encourageant les chirurgiens à bien informer les patientes de la procédures et des risques des bandelettes pour le traitement de l'IU à l'effort. Il est également recommandé que celles-ci soient posées par des chirurgiens expérimentés et étant capable de reconnaître, diagnostiquer et traiter les potentielles complications (Welk et al., 2016).

Plusieurs études se sont aussi penchées sur les facteurs prédictifs de succès ou d'échec des bandelettes sous-urétrales pour le traitement de l'IU à l'effort (Cammu et al., 2009; Richter et al., 2011; Hwang et al., 2012; Serati et al., 2013a; Serati, Braga, et al., 2017; Serati, Sorice, et al., 2017). Plus précisément, un essai clinique randomisé a identifié qu'un antécédent de chirurgie pour IU à l'effort, une faible HMU et une IU sévère étaient tous des facteurs prédictifs d'échec de bandelettes sous-urétrales (Richter et al., 2011). Les résultats de l'étude de Serati et al., dans une étude prospective multicentrique, confirment ces résultats (Serati, Braga, et al., 2017). Une étude observationnelle prospective a, quant à elle, démontré qu'une obésité ainsi qu'une pression détrusorienne maximale durant la miction de ≤ 29 cm H₂O étaient les seuls prédictifs indépendants de récurrence d'IU à l'effort suite à une bandelette sous-urétrale (Serati, Sorice, et al., 2017).

Un autre traitement pour l'IU à l'effort causée par une insuffisance sphinctérienne intrinsèque est le sphincter artificiel. En Amérique, il est principalement utilisé pour le traitement de l'incontinence urinaire chez l'homme secondaire à une prostatectomie radicale. Cependant, son utilisation chez la femme est beaucoup plus fréquente en Europe. Il est constitué de trois parties en silicone : un manchon, un ballon et une pompe. Lorsque la manchette située autour du col vésical est gonflée, l'urètre se ferme ce qui empêche les fuites urinaires (Association Française d'Urologie, 2012). Une revue systématique et une méta-analyse récente (Reus et al., 2018) a tenté d'évaluer sa performance et sa sécurité chez la femme neurologiquement intacte. Les auteurs ont conclu que le niveau de preuves actuel supportant l'utilisation du sphincter urinaire artificiel chez la femme est très faible. La toute première étude prospective randomisée étant actuellement en cours.

Les agents comblants

Lorsque l'IU à l'effort est principalement causée par une insuffisance sphinctérienne intrinsèque, les options chirurgicales incluent les agents comblants, les bandelettes au col vésical et les sphincters urinaires artificiels (Bettez et al., 2012). Le principe de la bandelette

au col vésical a déjà été détaillé précédemment. L'injection des agents comblants au niveau de la sous-muqueuse urétrale a pour objectif d'augmenter la coaptation des parois urétrales, de façon à augmenter la résistance et à améliorer la continence (Leone Roberti Maggiore et al., 2015).

De nombreuses molécules d'agents comblants sont actuellement disponibles sur le marché mondial dont l'hydrogel de povidone (Macroplastique®), l'hydrogel de polyacrylamide (Bulkamid®), l'hydroxyapatite de calcium (Coaptite®) et le carbone pyrolytique (Durasphere®) (Appell et al., 2006; Boissier et Karsenty, 2013; Mamut et Carlson, 2017). Cependant, au Canada, l'hydrogel de polyacrylamide (Bulkamid®) est le seul agent comblant approuvé pour le traitement de l'IU à l'effort. Le Deflux®, un gel d'acide hyaluronique non animal, est normalement utilisé pour le traitement du reflux vésico-urétéral, mais peut aussi être utilisé, à la limite, comme agents comblants au Canada (Mamut et Carlson, 2017). Plusieurs facteurs influencent l'efficacité de ces injections, notamment la composition et la facilité d'utilisation du matériel ainsi que l'environnement de l'hôte réceptif. Une des complications des agents comblants est la migration du matériel synthétique après l'injection, le produit injecté perdant alors son efficacité (Appell et al., 2006). Des injections répétées sont donc souvent nécessaires (Appell et al., 2006; Boissier et Karsenty, 2013).

Sokol et al. (Sokol et al., 2014) ont réalisé une étude prospective multicentrique qui avait pour objectif de comparer l'efficacité du collagène bovin (Contigen®) et de l'hydrogel de polyacrylamide (Bulkamid®). L'efficacité des deux molécules semblait comparable avec un taux de continence complète à 12 mois de 47,2% et 50% pour l'hydrogel de polyacrylamide et le collagène, respectivement. De plus, une étude de cohorte prospective, incluant 20 femmes souffrant d'IU à l'effort et ayant reçu une injection d'agent comblant type Coaptite, a été réalisée. Dans cette étude, on pratiquait une échographie transpérinéale immédiatement après l'injection de l'agent comblant et à 3 mois. L'étude a démontré qu'il y avait une réduction moyenne du volume d'injection à 3 mois de 40,9 à 45,8%. Le degré d'amélioration de l'IU à l'effort était inversement proportionnel à la réduction du volume. À 3 mois,

seulement 45% des participantes rapportaient avoir une amélioration $\geq 90\%$ de l'IU à l'effort (Unger et al., 2014).

Une étude Cochrane évaluant l'efficacité des agents comblants pour le traitement de l'IU à l'effort n'a pu tirer de grandes conclusions étant donné le petit nombre et la qualité modérée des études incluses. Les auteurs ont conclu que les données étaient insuffisantes pour dicter la pratique clinique. Ils se questionnaient aussi par rapport au bénéfice réel des agents comblants puisque leur efficacité était similaire à celle des injections de placebo (Kirchin et al., 2017). Étant donné le faible taux d'efficacité des agents comblants, ils vaudrait mieux les réserver à des cas particuliers (Andersen, 2002; Corcos et al., 2005; Keegan et al., 2007; Lightner et al., 2009; Medina et al., 2016; Kirchin et al., 2017). Des études se penchant sur les facteurs prédicteurs de succès des agents comblants seraient donc très contributives. Finalement, des essais cliniques randomisés et des études à long terme supplémentaires seront aussi nécessaires (Medina et al., 2016). En effet, pour le moment, il n'y a aucune étude placebo-contrôlée évaluant l'efficacité des agents comblants.

En conclusion, les bandelettes sous-urétrales, bien qu'invasives, sont une excellente option de traitement chirurgical de l'IU à l'effort principalement causée par l'HMU. Cependant, elles peuvent être associées à de sérieuses complications. Quant à l'IU à l'effort due à une insuffisance sphinctérienne intrinsèque, les options thérapeutiques sont loin d'être aussi efficaces. En effet, l'efficacité des agents comblants pourrait même être similaire à celle du placebo. Le sphincter urinaire artificiel est invasif, à risque de bris mécanique et son utilisation actuellement peu étayée par la littérature. Il y a donc un grand besoin d'identifier un nouveau traitement pour l'IU à l'effort qui serait à la fois efficace, minimalement invasif et qui serait à faible risque de complications.

2.4 Les cellules souches musculaires autologues

2.4.1 La description et l'origine

Il existe deux grandes classes de cellules souches: embryonnaires et adultes. Chacune de ces classes se distingue de l'autre par sa capacité de différenciation et de prolifération et par ses méthodes d'extraction à partir d'un tissu source. Les cellules souches embryonnaires sont dites totipotentes parce qu'elles ont la capacité de se différencier en chaque lignée cellulaire. Une cellule totipotente a donc le potentiel de générer un organisme en entier (Boissier et Karsenty, 2013). Cependant, l'utilisation de cellules souches embryonnaires est limitée par les effets immunogènes et oncogènes qui peuvent leur être associés (Vinarov et al., 2017).

Ce sont donc les cellules souches adultes qui sont majoritairement utilisées en médecine. Ces cellules sont multipotentes, de sorte qu'elles peuvent se différencier en plusieurs types cellulaires au sein d'un lignage cellulaire donné (Boissier et Karsenty, 2013; Vinarov et al., 2017). La différenciation ultime de la cellule souche dépend de l'environnement cellulaire local. Généralement, après avoir été isolées des biopsies tissulaires, les cellules souches adultes passent par un processus d'expansion cellulaire avant d'être cultivées, puis transplantées (Ho et Bhatia, 2012). Elles peuvent exercer un effet thérapeutique paracrine en sécrétant des facteurs bioactifs qui ont un effet anti-apoptotique, anti-cicatrisation, pro-néovascularisation et immunomodulatoire sur les tissus innés (Tran et Damaser, 2015). Le risque oncogène des cellules souches adultes est beaucoup moindre que celui des cellules souches embryonnaires, principalement parce que leur potentiel de différenciation est limité (Ho et Bhatia, 2012).

Les cellules souches adultes peuvent provenir de différents tissus, notamment les tissus adipeux, les muscles squelettiques et la moelle osseuse (Boissier et Karsenty, 2013; Vinarov et al., 2017). Celles provenant de la moelle osseuse sont très peu utilisées car leur prélèvement est douloureux et requiert une anesthésie générale ou rachidienne. Par ailleurs,

la moelle osseuse contient peu de cellules souches mésenchymales, qui sont reconnues pour leur grande capacité de régénération. Les cellules souches d'origine musculaire et adipeuse ont l'avantage de pouvoir être prélevées de façon peu invasive sous anesthésie locale et en grande quantité. Ce sont donc majoritairement ces deux types de cellules souches qui ont été étudiées dans le domaine de l'urologie (Tran et Damaser, 2015).

Plus précisément, depuis une dizaine d'années, une attention particulière a été portée sur l'utilisation de cellules souches pour le traitement de l'IU à l'effort (Ho et Bhatia, 2012). L'objectif est de réparer les composantes du mécanisme de continence urétrale à l'aide de cellules souches (Gräs et Lose, 2011) puisqu'elles ont la capacité de se régénérer et de se différencier dans une grande variété de types de cellules (Ho et Bhatia, 2012; Vinarov et al., 2017). Elles ont aussi la capacité de sécréter une multitude de facteurs de croissance, certains favorisant l'angiogenèse et d'autres la régénération musculaire (Lin, 2011; Lin et Lue, 2012). L'utilisation de cellules souches pourrait donc être une alternative intéressante pour le traitement de l'IU à l'effort.

2.4.2 L'efficacité des cellules souches pour l'incontinence urinaire

Une des premières études animales expérimentant l'utilisation des cellules souches pour le traitement de l'IU à l'effort est celle de Lee et al. en 2003 (Lee et al., 2003). Cette étude (n=5) a permis de démontrer que les injections d'AMDC améliorent la pression de fuite abdominale chez les rates, une et quatre semaines après avoir subi une section du nerf sciatique, comparativement à celle des rates ayant reçu des injections de salin (n=5). Des études avec de plus gros animaux, soit des cochons, des chiens et des singes ont aussi été réalisées (Mitterberger et al., 2007; Eberli et al., 2012; Badra et al., 2013; Vinarov et al., 2017). Plus précisément, Eberli et al. (2012) ont évalué l'efficacité des cellules souches musculaires autologues chez des modèles de chiens avec insuffisance intrinsèque du sphincter. À la fin de l'étude, la pression sphinctérienne des chiens ayant reçu les injections de cellules souches était augmentée de 80% par rapport à ce qu'elle était au départ, versus

seulement augmenté de 20% pour le groupe placebo. Du point de vue histologique, de nouvelles fibres musculaires innervées avaient été retrouvées dans les zones du sphincter injectées de cellules souches. Des changements histologiques similaires ont aussi été identifiés dans une étude réalisée chez un modèle de singe avec insuffisance sphinctérienne intrinsèque. Cette étude a aussi permis de démontrer que les singes ayant reçu des injections intra-sphinctérienne de cellules souches musculaires avaient une pression de clôture maximale (au repos, à la stimulation nerveuse somatique et à la stimulation nerveuse adrénergique) plus élevée, et ce, de façon soutenue sur 12 mois (Badra et al., 2013). En somme, les études précliniques semblent bien prometteuses quant au potentiel des injections d'AMDC pour le traitement de l'IU à l'effort (Gräs et Lose, 2011).

Cependant, les essais cliniques supportant les trouvailles précliniques sont toutefois limités et moins concluants (Gräs et Lose, 2011). Il a été reconnu qu'un délai pouvant aller jusqu'à neuf mois après une injection pouvait être nécessaire avant de constater une certaine efficacité. Par ailleurs, la comparaison entre les études cliniques est aussi limitée par le fait qu'elles sont très hétérogènes en terme de type de cellules injectées, de procédures in vitro, de procédures d'injections, de traitements pré ou postopératoires et de mesure des résultats (Gräs et Lose, 2011; Ho et Bhatia, 2012). Les principaux essais cliniques méritent d'être abordés et détaillés individuellement.

Une des premières études cliniques portant sur le sujet est un projet pilote étudiant la sécurité et la faisabilité des injections d'AMDC pour le traitement de l'IU à l'effort. Dans cette étude, huit patientes souffrant d'IU à l'effort ont été traitées avec des injections d'AMDC. Une amélioration de la continence a été démontrée chez cinq de ces patientes et aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté (Carr et al., 2008b). Une autre étude, voulant toujours évaluer la sécurité et la faisabilité, cette fois suivie d'une stimulation électrique, a été réalisée par Blaganje et Lukanovic (2012). À la fin de l'étude, 78% des patientes avaient un test à l'effort négatif, 13% se considéraient guéries et 78% rapportaient une amélioration selon le questionnaire *Patient Global Impression of Improvement* modifié.

Une petite étude prospective (n=12) s'est, quant à elle, plutôt attardée sur l'IU à l'effort récidivante. Dans cette étude réalisée sur 12 mois, des patientes présentant une IU à l'effort réfractaire à un traitement chirurgical ont été incluses. Il a été démontré que, suite au traitement d'AMDC, trois d'entre elles étaient complètement continentes et la condition de sept d'entre elles s'était améliorée. Les auteurs ont donc conclu que les injections d'AMDC pourraient être efficaces chez les patientes avec IU à l'effort réfractaire (Sèbe et al., 2011) .

Tout comme dans les études précliniques, l'effet dose dépendant des injections d'AMDC a aussi été confirmé chez l'humain. En effet, une étude de faisabilité sur 12 mois chez 38 femmes souffrant d'IU à l'effort, réalisée par une équipe nord-américaine, a démontré qu'il semblerait y avoir une meilleure réponse à partir de 32×10^6 cellules souches musculaires injectées. L'étude a aussi démontré que ces injections sont sécuritaires, sans effets secondaires majeurs rapportés, et ce, dans un vaste éventail de doses de cellules souches musculaires injectées. Les auteurs ont conclu que l'injection d'AMDC était prometteuse pour le traitement de l'IU à l'effort et pour l'amélioration de la qualité de vie des patientes (Carr et al., 2013).

Des résultats similaires ont été rapportés par Peters et al. (Peters et al., 2014) dans un essai clinique non randomisé dans lequel 80 femmes ont reçu différentes doses d'AMDC. Une amélioration significative de l'IU à l'effort a été démontrée et les doses plus fortes se sont avérées plus efficaces. En 2014, Gras et al. (2014) ont encore une fois démontré l'efficacité des injections d'AMDC dans un essai clinique non randomisé chez 35 femmes souffrant d'IU à l'effort. En effet, en se basant sur le nombre d'épisodes d'IU à l'effort par 24 heures ainsi que sur un questionnaire, ils ont constaté une amélioration partielle chez 57-63% et une amélioration complète chez 7-25% des participantes.

L'étude Cook Myosite (Jankowski et al., 2018) est en fait l'étude mère du projet qui est au cœur de ce mémoire. Il s'agit d'un essai clinique randomisé placebo-contrôle, multicentrique, évaluant l'efficacité des cellules souches musculaires dans le traitement de l'IU à l'effort.

Les patientes incluses dans l'étude ont été randomisées avec un ratio 2:1 pour recevoir les injections d'AMDC ou le placebo. Une randomisation supplémentaire avec un ratio 1:1 a été pratiquée chez les patientes dans le groupe AMDC pour recevoir une injection supplémentaire 6 mois plus tard. La réponse au traitement a été définie comme une réduction $\geq 50\%$ des épisodes d'IU à l'effort ou une réduction $\geq 50\%$ aux pads tests d'une heure ou de 24 heures après 12 mois. Au total, 141 patientes ont complété l'étude pendant 12 mois. Les chercheurs ont dû mettre fin à l'étude plus tôt que prévu car il y avait un taux de réponse particulièrement élevé dans le groupe placebo (90%). L'étude a donc pris fin après avoir atteint uniquement 61% du quota planifié. Cependant, dans des analyses supplémentaires, lorsque la réponse au traitement était définie comme étant une réduction $\geq 75\%$ des épisodes d'IU à l'effort, le taux d'efficacité du groupe placebo était réduit. Cette différence entre le groupe placebo et le groupe AMDC n'était toutefois pas significative. Les résultats étaient aussi plus favorables dans un sous-groupe de patientes (AMDC et placebo inclus) ayant eu un antécédent de chirurgie pour l'IU à l'effort. Ceci suggère peut-être que les patientes ayant une faible HMU (déjà corrigée par un traitement chirurgical) pourraient mieux répondre aux injections d'AMDC.

Tel que décrit précédemment, l'efficacité des injections de cellules souches pour le traitement de l'IU à l'effort a été démontrée par de nombreuses études précliniques et cliniques. Cependant, le mécanisme d'action précis de ces injections demeure nébuleux. Deux principales hypothèses ont été avancées : soit, le comblement physique de l'urètre ou la signalisation paracrine qui découle des injections de cellules souches. Dans ce dernier cas, ce sont les sécrétions de facteurs solubles comme les cytokines, chemokines et facteurs de croissance qui y joueraient un rôle clé (Gill et al., 2018). Par ailleurs, il faut mentionner que, tout comme dans le cas des agents comblants, aucune étude n'a jusqu'à présent étudié les facteurs prédictifs de succès des injections d'AMDC. Or, l'identification de facteurs prédictifs de succès serait un élément clé pour permettre une meilleure sélection des patientes qui pourraient bénéficier de cette thérapie. Tel que mentionné précédemment, cet exercice a déjà été réalisé dans le cadre de plusieurs études portant sur les bandelettes sous-urétrales.

L'injection de cellules souches dans le sphincter strié pourrait être une alternative prometteuse. Pour le moment, toutes les études qui évaluent l'efficacité des injections d'AMDC, à l'exception de l'étude mère Cook Myosite, sont des essais cliniques non randomisés, tout comme pour les agents comblants. Or, des essais cliniques randomisés sont essentiels pour confirmer ou infirmer l'efficacité des injections d'AMDC. Par ailleurs, leur mécanisme d'action demeure hypothétique, car aucune étude n'a évalué leur effet sur la morphométrie du sphincter urétral. La compréhension du mécanisme d'action est pourtant une étape importante avant l'adoption d'un traitement chirurgical pour l'IU à l'effort. Il semble cependant que les injections d'AMDC pourraient contribuer au traitement de l'IU en modifiant la morphométrie du sphincter strié. Finalement, l'identification de facteurs prédicteurs de succès des injections d'AMDC serait un atout pour mieux sélectionner les patientes qui pourraient bénéficier d'un tel traitement. Dans le cas des bandelettes sous-urétrales, par exemple, il a été démontré qu'un antécédent de chirurgie pour IU à l'effort, une faible HMU et une IU sévère étaient des facteurs prédicteurs d'échec chirurgical.

3. OBJECTIFS / HYPOTHÈSES

L'objectif primaire de la présente étude était d'évaluer l'effet des injections AMDC sur la morphométrie du sphincter urétral à l'aide de l'échographie 3D/4D transpérinéale, comparativement au placebo chez les femmes atteintes d'IU à l'effort. Les objectifs secondaires étaient d'explorer la réduction des épisodes IU à l'effort et les facteurs associés à la réponse des injections d'AMDC. Pour ce faire, les données cliniques et échographiques clés ont été recueillies au temps initial et à 12 mois.

Basé sur la littérature, en ce qui concerne les cellules souches, notre hypothèse pour l'objectif primaire était que les volumes sphinctériens augmenteraient à 12 mois de façon significative dans le groupe AMDC par rapport au groupe placebo. Toujours d'après la littérature, nous avons aussi émis comme hypothèse que la réduction des épisodes d'IU à l'effort serait significativement plus importante dans le groupe AMDC par rapport au groupe placebo à 12 mois. En ce qui concerne les facteurs potentiels associés à la réponse des injections d'AMDC, notre hypothèse était que les patientes ayant déjà eu des chirurgies pour l'IU à l'effort ou encore celles ayant un sphincter plus gros ou un urètre plus long, répondraient mieux.

4. ARTICLE SCIENTIFIQUE

Avant-propos

Assessment of the effects of autologous muscle derived cell injections on urethral sphincter morphometry using 3D/4D ultrasound

Auteurs de l'article: Salima Ismail, Mélanie Morin, Le Mai Tu

Statut de l'article: Soumis à la revue scientifique *British Journal of Urology International*

L'analyse et l'interprétation des données ainsi que la rédaction de l'article scientifique ont été réalisées par Salima Ismail (premier auteur). Les coauteurs ont procédé à la collecte des données, contribué à leurs interprétations et apporté leurs commentaires sur le présent article. Les corrections et améliorations de ce dernier ont été fait par le premier auteur, de manière à obtenir un produit final qui est approuvé par toutes les coauteurs et qui respecte les exigences de la revue scientifique *British Journal of Urology International*. Toutes les coauteurs ont donné leur accord pour la publication de l'article dans ce présent mémoire.

Résumé :

Objectifs

Évaluer l'effet des injections de cellules souches musculaires (AMDC) sur la morphométrie du sphincter urétral, comparé au placebo. L'objectif secondaire est d'explorer la réduction des épisodes d'incontinence urinaire (IU) à l'effort et les facteurs associés à la réponse des injections d'AMDC.

Sujets/Patients et méthodes

Cet essai clinique prospectif randomisé contrôlé a comparé les volumes du sphincter urétral chez les participantes ayant reçu soit une injection intra-sphinctérienne de 150

$\times 10^6$ AMDC soit un injection de placebo (ratio 2:1), à l'aide de l'échographie transpérinéale 3D/4D au début de l'essai et à 12 mois. L'amélioration de l'IU à l'effort a aussi été évaluée avec un calendrier mictionnel sur trois jours au début de l'essai et à 12 mois. Les éléments cliniques et échographiques pertinents au début de l'essai ont aussi été évalués pour identifier des facteurs prédicteurs potentiels de la réponse d'AMDC.

Résultats

Cinquante-huit participantes ont été incluses dans cette étude et toutes ont complétés le suivi sur 12 mois. Comparé au début, les volumes sphinctériens moyens totaux et externes ont augmentés dans les deux groupes ($p=0.001$ et $p<0.001$ respectivement dans le groupe AMDC, $p<0.001$ et $p=0.005$ dans le groupe placebo) à 12 mois. Une réduction significative du nombre d'épisode d'IU à l'effort à 12 mois comparé au temps initial a aussi été observé dans les deux groupes ($p=0.03$ et $p\leq 0.001$ pour le groupe AMDC et le groupe placebo, respectivement). Cependant, il n'y avait pas de différences significatives lorsque les deux groupes ont été comparés autant au niveau des volumes sphinctériens qu'au niveau de la réduction des épisodes d'IU à l'effort. En ce qui concerne les prédicteurs de réponse des injections d'AMDC, un urètre plus long ($p\leq 0.001$) ainsi qu'un volume externe plus large du sphincter ($p\leq 0.05$) au début de l'essai étaient associés à une réduction des épisodes d'IU à l'effort à 12 mois.

Conclusion

Une augmentation significative des volumes sphinctériens totaux et externes, de même qu'une réduction des épisodes d'IU à l'effort, ont été objectivés dans les deux groupes à 12 mois. Il n'y avait cependant pas de différence lorsque les deux groupes ont été comparés. Un urètre plus long et un volume sphinctérien externe plus large au début de l'essai ont été identifiés comme de potentiels prédicteurs de la réponse des injections d'AMDC.

Introduction

It has been estimated that in 2018, 153.4 million of women worldwide will have stress urinary incontinence (SUI) (Irwin et al., 2011). When conservative therapies such as pelvic floor muscle training or pessary fail, a surgical management is required for the treatment of SUI. Surgical approaches will depend on its pathophysiology. Urethral hypermobility as a result of lack of pelvic floor support and intrinsic sphincter deficiency are the two main underlying mechanisms of SUI. Sub-urethral slings have become the gold standard surgical treatment when SUI is predominantly caused by urethral hypermobility (Bettez et al., 2012) with a 10-year efficacy rate of 88.5% (Schauer et al., 2016). However, complications such as urinary retention, de novo detrusor overactivity, vaginal mesh exposure, urethral/bladder erosion, pelvic/groin pain and tape infection may occur (Schauer et al., 2016). When SUI is mainly induced by intrinsic sphincter deficiency, bulking agents can be proposed (Bettez et al., 2012). Although having the advantage of being minimally invasive and not requiring general anaesthesia, their objective and subjective SUI recurrence rates remain high ranging from 40.0-90.9% and 22.7-32.8%, respectively (Leone Roberti Maggiore et al., 2015). This justifies the need for an alternative SUI treatment that would be efficient, minimally invasive and have low complication rates.

A potential alternate treatment for SUI is the local injection of autologous muscle derived cell (AMDC) (Gill et al., 2018). Theoretically, AMDC have the potential to restore muscle function thus reconstructing the weakened sphincter. Based on preclinical and clinical studies, numerous possible advantages of AMDC injections for treating SUI have been suggested: minimally invasive, unlikely immunological reactions and improvement of sphincter function (Nikolavasky et al., 2011). The exact mechanism of action of AMDC therapy remains unclear. Some authors have postulated that stem cell injection could directly contribute to the urethral function and/or enhance its innervation through paracrine response and not only have a physical mass bulking effect (Gill et al., 2018). More specifically in a study based on a model of muscle contusion in mice, it was shown that muscle cell can be

engineered to secrete trophic substances that may promote muscle regeneration and enhance muscle strength (Kasemkijwattana et al., 1998).

Although some studies have supported the effectiveness of AMDC for treating SUI (Carr et al., 2008, 2013; Peters et al., 2014), none were randomized-controlled trials. In addition to the lack of robust studies documenting the efficacy of this intervention, none thus far have evaluated its mechanism of action on the morphology of the urethral sphincter. Among the available techniques for evaluating sphincter morphology, transperineal 3D/4D ultrasound has been reported to be a good assessment tool in women with intrinsic sphincter deficiency (Oliveira et al., 2006). A correlation between the urethral sphincter volume on ultrasound and the area under the urethral pressure profile curve has been shown in women with SUI (Digesu et al., 2009). It has also been demonstrated that a smaller striated sphincter volume is associated with SUI (Morgan et al., 2009), which reiterates the relationship between structural and functional anatomy. Moreover, ultrasound assessment was shown to be sensitive to change as sphincter morphological modifications were detected after duloxetine treatment (Duckett et al., 2008). Therefore, ultrasound assessment of the urethral sphincter appears to be a suitable method for better investigating mechanisms underlying AMDC injection. Including ultrasound evaluations, the present sub-study is part of a multicentric randomized placebo-controlled trial evaluating the efficacy of AMDC injections in 141 women with SUI (Jankowski et al., 2018). Findings of this study revealed trend in favor of AMDC treatment compared to the placebo, which became more pronounced when response to treatment was defined as a reduction $\geq 75\%$ of stress incontinence episode frequency (IEF).

Moreover, there are published studies that aimed to identify predicting factors for the success of retropubic and trans-obturator slings for management of SUI. More specifically, obesity, history of SUI surgery, low urethral hypermobility and more severe urinary incontinence based on pad test have been identified as predictors for failure of sub-urethral slings (Richter et al., 2011; Serati et al., 2017). However, to our knowledge, no study has assessed predictors for the success of AMDC injections. As the mechanism underlying the reduction of SUI after AMDC injections remains unknown, it is essential to assess their effects on morphological

characteristics of the urethral sphincter and to investigate which factors could be related to treatment efficacy.

The primary objective of this study was to evaluate the effect of AMDC injections on the urethral sphincter morphology using a 3D/4D ultrasound compared to placebo injections. The secondary objectives were 1) to explore the reduction of stress incontinence episodes in women receiving AMDC injection compared to placebo and 2) to examine whether clinical baseline characteristics and ultrasound measurements of the urethra were associated with AMDC response.

Subjects/Patients and Methods

Design overview

This prospective study was conducted at the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS) between February 2012 and January 2015. It is an add-on study from the Cook MyoSite randomized controlled trial (Jankowski et al., 2018). This study is triple-blinded as the participants, the physician responsible for the treatment and the evaluator were blinded. Both studies were approved by the institutional review board and followed the ethical principles of Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki. All participants signed a written informed consent.

Participants

Participants were recruited through newspaper advertisements and posters in urology clinics of the CHUS. Eligibility criteria were verified by a telephone screening interview and urologist's assessment (L.M.T). Women aged ≥ 18 were included if they presented predominant SUI symptoms, as confirmed by an incontinence evaluation including medical history, clinical symptoms and urodynamic assessment. In addition of having positive cough

stress test, participants had to report at least one urinary leakage per day and SUI symptoms for more than 6 months. Participant exclusion criteria were: 1) another predominant type of urinary incontinence; 2) prominent prolapses stage 2 or more according to Baden-Walker system; 3) neuromuscular disorders; 4) presence of fistula.

Intervention

After eligibility confirmation and baseline assessment, all participants underwent a quadriceps muscle biopsy to obtain the muscle cell culture. Women were convened to the intervention approximately 13 weeks after muscle biopsy to allow cell maturation and multiplication. Participants received a transurethral injection in the external urethral sphincter by a urologist via a Multi-Injection Needle (Cook Medical). Participants could receive either one or two injections (6-month apart) of 4cc $150 \times 10^6 \pm 20\%$ AMDC or 4cc of placebo injection. The later was composed of saline and cryopreservation media. After being positioned in the mid-urethra, this 3-needle injection system was rotated 3 times in order to inject circumferentially in 9 equally spaced areas of the external urethral sphincter. Aliquots of 0.4-0.5mL were injected in each site.

Randomization and blinding

After baseline assessment, participants were randomly assigned to receive either the AMDC or placebo injections following a 2:1 (AMDC:placebo) ratio. The allocation process was managed by Cook MyoSite. Participants, treatment provider and evaluators remained blinded to group allocation and could therefore not influence the process in any way. At 12 months, participants in the placebo group were eligible to receive the AMDC injection if they desired so.

Outcomes measures

Assessments were conducted at baseline and 12-month post-injection by a specialised and trained blinded evaluator (M.M.). Baseline characteristics including medical, obstetrical and surgical history as well as Valsalva leak point pressure data (VLPP) were collected at

baseline. Clinical urethral hypermobility, described as present or absent, was evaluated at baseline, whereas key ultrasound measurements (length of urethra, volume of external sphincter, bladder neck caudal/dorsal/dorso-caudal displacement at Valsalva (Dietz, 2010)) were evaluated at each assessment.

Transperineal 3D/4D ultrasound was used to evaluate sphincter morphology using GE voluson e8 expert ultrasound (GE Healthcare, Canada) with a RM6C next-generation matrix convex transducer. Studies have confirmed the test-retest, intra-observer and inter-observer reliability of the transperineal 3D/4D ultrasound (Braekken et al., 2008; Majida et al., 2009; Siafarikas et al., 2013)(Braekken et al., 2008; Majida et al., 2009; Siafarikas et al., 2013) . External and total urethral sphincter volumes were evaluated with the patient in a supine position after voiding (Duckett et al., 2008). Urethral length and volume of the hypoechoic core (associated with longitudinal smooth muscle) as well as the total sphincter volume (which included the external sphincter) were measured. In the sagittal plan, the anatomical landmarks used to measure urethral length were the postero-inferior margin of the pubis symphysis and the bladder neck. Internal and total volumes were obtained by measuring circular areas at 3mm intervals along the total length of the urethra in the transverse plane (Isom-Batz and Zimmern, 2009). The external volume was obtained by subtracting the total volume by the internal volume. Images were assessed with the 4D view software by Voluson™ Club Canada. This software enabled the acquisition of total and internal sphincter volumes.

The reduction of incontinence was evaluated using the three-day bladder diaries. The stress IEF, expressed as the number of urinary leakages over 3 days, was measured at baseline and at 12-month post-injection. Recommended by the International Consultation on Incontinence, this outcome has showed good reliable, validity and responsiveness to change (Abrams et al., 2016).

The analyses of potential predictors included clinical baseline characteristics (i.e. age, body mass index (BMI), VLPP) and urethral ultrasound measurements such as urethral sphincter morphology and bladder neck displacement. The stress IEF at 12 months was considered as the dependant variable characterizing the response to treatment.

Statistical analysis

The sample size for the present study was based on the results of previous studies on urethral morphology assessing differences between continent and incontinent women (Athanasίου et al., 1999) and changes occurring after PFM training (Madill et al., 2015). A total of 37 and 19 patients in the AMDC and placebo groups, respectively, was required to detect a difference of 0.2 cm³ (Madill et al., 2015) to 0.4 cm³ (Athanasίου et al., 1999) (90% power; alpha of 0.05; SD 0.2 (Athanasίου et al., 1999)) and to account for a possible 10% dropout rate.

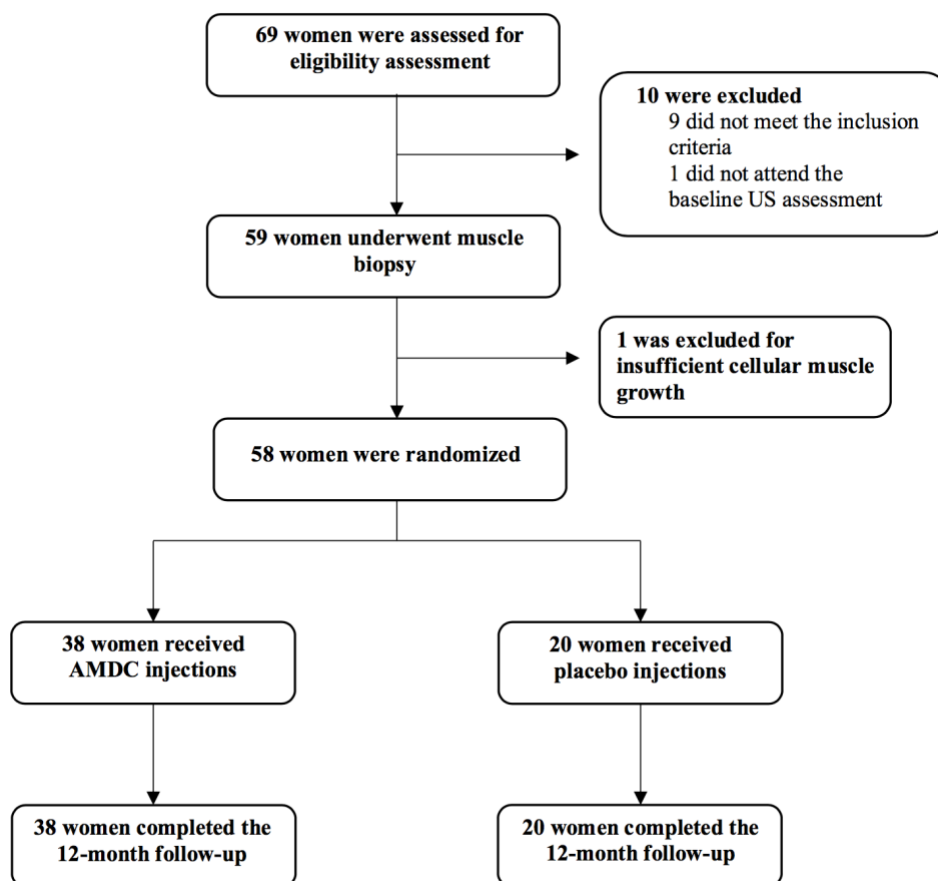
Baseline characteristics were compared between the two treatment groups using Student t tests for continuous variables and Chi-squared tests for categorical data that followed a normal distribution. Non-normal data were compared using a Mann-Whitney U test. The effects of treatment on sphincter morphometry were evaluated using linear regression analysis adjusting for baseline morphometry in order to control for baseline group imbalance. Likewise, the effects of treatment on stress IEF on the three-day bladder diaries were assessed with a regression analysis controlling for baseline stress IEF. The differences between the two treatments were judged on the basis of a significant GROUP factor. Repeated ANOVA were computed to evaluate within group changes from baseline to 12-month post-treatment. Finally, nine separate linear multivariable regression analyses were used to evaluate factors predicting the response on three-day bladder diary at 12 months, based on a GROUP*PREDICTOR interaction controlling for baseline stress IEF. Because of collinearity, a multivariate logistic regression was not performed. Normality of residuals was checked for each model. Statistical significance was considered at $p \leq 0.05$.

Results

Participants

A total of 69 patients were screened for eligibility (Figure 1). Of these participants, 9 did not meet the inclusion criteria, 1 did not complete her baseline ultrasound appointment and 1 had insufficient cellular growth after biopsy. The remaining 58 participants were randomized to receive either AMDC injection (n=38) or placebo injection (n=20) and all completed the 12-month follow-up assessment.

Figure 1: Study flow chart



As shown in Table 1, both groups were similar in terms of age, body mass index (BMI), parity, number of vaginal deliveries, type of urinary incontinence, prior SUI surgery, clinical

urethral hypermobility, urethral length, and VLPP. Despite randomization, there was a statistical difference regarding stress IEF on baseline three-day bladder diary when both groups were compared ($p=0.006$), which was taken into consideration in the subsequent analyses. The overall sample median age was of 48.0 ± 8.1 years and the mean BMI was of 27.3 ± 4.2 kg/m². SUI was reported in 33 (56.9%) patients, while mixed urinary incontinence with a predominant SUI was reported in 25 (43.1%) patients. Only 5 (8.6%) patients had a history of a surgical treatment for SUI.

Table 1: Baseline characteristics

	Overall population (n=58)	AMDC (n=38)	Placebo (n=20)	p-value
Median \pm SD (IQR) Age	48.0 ± 8.1 (9.3)	47.5 ± 8.8 (11.8)	48.0 ± 6.7 (6.0)	0.756
Mean \pm SD (range) BMI (kg/m ²) Urethral length (cm) VLPP (cm H ₂ O)*	27.3 ± 4.2 (19-34) 2.7 ± 0.4 (1.7-3.8) 91.3 ± 61.8 (0-286)	26.8 ± 4.4 (19-34) 2.8 ± 0.4 (1.9-3.8) 93.4 ± 102.0 (0-205)	28.2 ± 3.8 (22-34) 2.6 ± 0.50 (1.7-3.6) 87.5 ± 64.3 (0-286)	0.220 0.213 0.747
Median \pm SD (IQR) Stress IEF on three-day bladder diary	13.0 ± 18.7 (108)	11.0 ± 10.6 (16)	20.5 ± 26.1 (20)	0.006
Type of urinary incontinence (%) - SUI - MUI	33 (56.9) 25 (43.1)	21 (55.3) 17 (44.7)	12 (60.0) 8 (40.0)	0.729
History of urethropexy (%) History of sub-urethral sling (%)	2 (3.4) 3 (5.2)	1 (2.6) 2 (5.3)	1 (5.0) 1 (5.0)	0.895
Clinical urethral hypermobility (%)	47 (81.0)	30 (78.9)	17 (85.0)	0.694
Mean \pm SD (range) Parity Vaginal delivery	2.7 ± 1.7 (0-9) 2.0 ± 1.0 (0-4)	2.6 ± 1.4 (0-5) 2.0 ± 1.1 (0-4)	2.8 ± 1.9 (0-9) 1.8 ± 1.0 (0-4)	0.536 0.321

* Data available for 48 patients

Legend: BMI: Body mass index

IEF: Incontinence episode frequency

MUI: Mixed urinary incontinence

SUI: Stress urinary incontinence

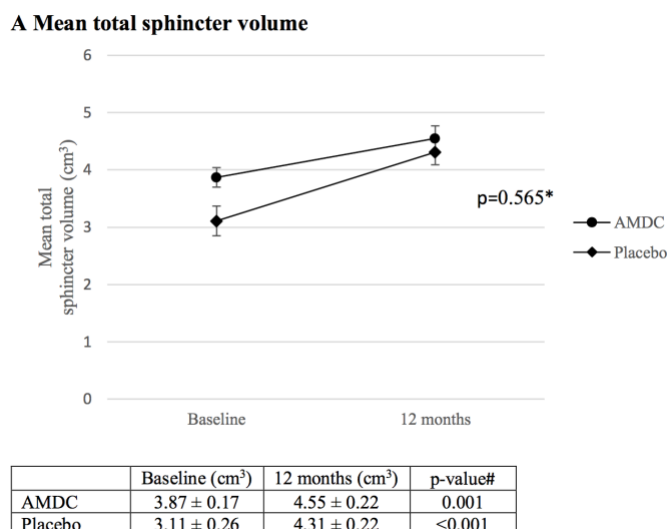
VLPP: Valsalva leak point pressure

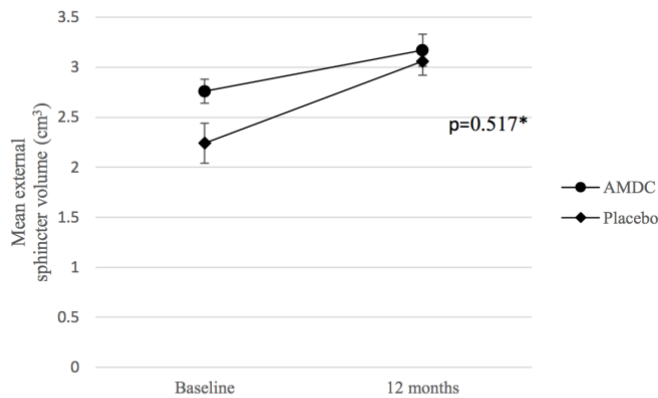
Effects of injections on sphincter morphometry and incontinence

Compared to baseline, the mean total sphincter volume increased from 3.87 ± 0.17 to 4.55 ± 0.22 cm³ ($p=0.001$) in the AMDC group and from 3.11 ± 0.26 to 4.31 ± 0.22 cm³ ($p<0.001$) in the placebo group at 12 months (derived from ANOVA for repeated measures

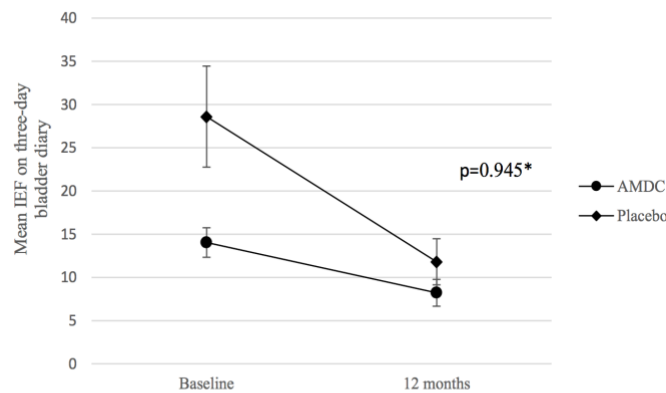
- within group effect). A similar pattern was observed with the mean external sphincter volume as it increased from 2.76 ± 0.12 to 3.17 ± 0.16 cm^3 ($p < 0.001$) and from 2.24 ± 0.20 to 3.06 ± 0.14 cm^3 ($p = 0.005$) in the AMDC and placebo groups, respectively. However, there was no statistical difference between both groups regarding the changes of mean total and external sphincter volumes ($p = 0.565$ and $p = 0.517$, respectively, linear regressions adjusting from baseline morphometry). Regarding the three-day bladder diary, both groups showed a statistical reduction of stress IEF at 12 months compared to baseline ($p = 0.03$ and $p < 0.001$ for AMDC and placebo groups, respectively). Likewise, this difference was not significant when both groups were compared ($p = 0.945$, linear regression adjusting from baseline morphometry) (Figure 2).

Figure 2: Changes in measures of mean total and external sphincter volumes and of the number of stress incontinence episode frequency (IEF) on three-day bladder diary from baseline to 12-month post-injection



B Mean external sphincter volume

	Baseline (cm ³)	12 months (cm ³)	p-value#
AMDC	2.76 ± 0.12	3.17 ± 0.16	<0.001
Placebo	2.24 ± 0.20	3.06 ± 0.14	0.005

C Mean stress IEF on three-day bladder diary

	Baseline	12 months	p-value#
AMDC	14.03 ± 1.71	8.21 ± 1.55	0.03
Placebo	28.60 ± 5.85	11.80 ± 2.67	<0.001

Figure caption: Mean total sphincter volume (cm³) (Panel A), mean external sphincter volume (cm³) (Panel B) and mean stress IEF on three-day bladder diary (Panel C) and standard errors were plotted at baseline and at 12 months. #Within-group changes from baseline to 12-month post-treatment were evaluated with ANOVA. *Between-group differences were derived from regression analysis adjusting for baseline data (p-values presented in each graph).

Predictors for AMDC response

The separate linear regression analyses, considering the GROUP*PREDICTORS interaction and adjusting for baseline stress IEF, revealed that a longer urethral length and a larger external sphincter volume were significantly associated with better treatment response (i.e.

lower stress IEF at follow-up) for AMDC (Table 2). More specifically, data analysis showed that an augmentation at baseline of 1 cm of urethral length and of 1cm³ of external urethral sphincter volume led to a decrease of 10.3 and 2.5 stress IEF, respectively, 12 months after AMDC injections. Other baseline clinical characteristics and ultrasound measurements of the urethra were not significantly associated with treatment response. A multivariate linear regression analysis could not be performed due to collinearity among the ultrasound variables.

Table 2 : Results from multivariable regression models, each considering a different predictor

Model	Predictor considered in the model	Multivariable regression betas (standard errors)					Variation of expected mean of Stress IEF at 12 months for each augmentation of one unit of the predictor	
		Intercept	Stress IEF at baseline	Group (0=control, 1=intervention)	Predictors effect	Predictors effect *Group	Control group	Intervention group
1	Age	18.008 (17.308)	0.221* (0.076)	-14.433 (19.238)	-0.258 (0.342)	0.291 (0.390)	-0.258	+0.033
2	BMI	17.853 (17.020)	0.247* (0.078)	-17.198 (19.727)	-0.465 (0.616)	0.618 (0.709)	-0.465	+0.153
3	VLPP	6.430* (3.164)	0.246# (0.072)	-6.229 (3.963)	-0.013 (0.010)	0.056 (0.028)	-0.013	+0.043
4	Urethral length on US	-19.656 (11.027)	0.203* (0.068)	53.732# (14.575)	9.775* (4.037)	-20.067# (5.351)	+9.775	-10.292
5	Baseline total sphincter volume	-1.663 (6.798)	0.244* (0.075)	15.741 (8.543)	2.897 (2.504)	-6.266 (3.223)	+2.897	-3.369
6	Baseline external sphincter volume	-3.636 (7.122)	0.252# (0.075)	17.976* (8.747)	2.649 (1.905)	-5.146* (2.382)	+2.649	-2.497
7	Caudal displacement of bladder neck during Valsalva on US	7.758 (5.479)	0.224* (0.077)	-1.173 (6.040)	-1.717 (3.598)	0.570 (4.186)	-1.717	-1.147
8	Dorsal displacement of bladder neck during Valsalva on US	3.217 (4.929)	0.222* (0.077)	3.994 (5.782)	2.214 (3.445)	-3.887 (4.268)	+2.214	-1.673
9	Dorso-caudal displacement of bladder neck during Valsalva on US	5.312 (5.775)	0.224* (0.077)	2.277 (6.606)	0.200 (2.812)	-1.536 (3.349)	+0.200	-1.336

BMI : Body mass index ; US : Ultrasound ; VLPP: Valsalva leak point pressure

Women in both AMDC and placebo groups were included in the analysis and significant predictors were assessed with the GROUP*PREDICTOR interactions. Longer urethral length and larger external sphincter volume at baseline were associated with decrease of stress IEF at 12 months in the AMDC group. *Significant effect at $p \leq 0.05$; #Significant effect at $p \leq 0.001$.

Discussion

The primary objective of this study was to assess the effect of AMDC injections on the urethral sphincter morphology using a 3D/4D ultrasound. Our clinical trial demonstrated that there were no significant differences between the AMDC injection and placebo groups regarding changes of mean total and external sphincter volumes. Likewise, the reduction of stress IEF on three-day bladder diary at 12-months was not statistically significant when comparing the AMDC injection group to the placebo group. Finally, a longer urethral length and a larger external sphincter volume were identified as potential predictors of AMDC injections response.

The fact that there was no significant difference between the AMDC injection and placebo groups regarding changes of mean total and external sphincter volumes is not untenable. A recent study (Turco et al., 2017) in rat models of SUI also showed that there was no significant difference regarding the urethral morphometric changes measured on the histopathological sections between the sham, saline and muscle cell injection groups. The authors did however show using histological analysis that there was an increase of the amount of smooth and skeletal muscle in the urethra in the treatment group compared to the saline group. More specifically, the muscle/connective tissue ratio was significantly decreased in the saline group compared to the AMDC group. The authors explained the absence of urethral morphologic differences between each group by the small number of rats used in the study. Additional histological changes after mesenchymal stem cell injections such as aggregations of disorganized elastin fibers near the urethral sphincter (Dissaranan et al., 2014) and increase in vasculature in the urethra (Sadeghi et al., 2016) have also been reported. Whether these histological changes modify the morphometry of the urethral sphincter remains unclear.

While no significant between-group differences regarding urethral sphincter volumes were demonstrated in this present study, the histological changes that result from AMDC

injections seem to improve the strength of the urethral sphincter according to the literature. It has indeed been shown that rat models of intrinsic sphincter deficiency receiving periurethral injections of stem cells had higher leak point pressures (LPP) than controls with saline injections (Chermansky et al., 2004). LPP improvements after stem cell injections have also been shown in men with SUI (Gotoh et al., 2014; Tran and Damaser, 2015). It is therefore possible that AMDC injections simply do not change the urethral sphincter morphometry but rather only improve its strength.

Transperineal 3D/4D ultrasound has been shown to have the ability to adequately assess women with intrinsic sphincter deficiency (Oliveira et al., 2006) and distinguish urethral morphometric changes, namely after oral duloxetine (Duckett et al., 2008). Moreover, it has the advantage of being readily accessible and inexpensive (Dietz, 2010). Hence, all these elements justify the selection of 3D/4D ultrasound for the assessment of the urethral sphincter morphometry in this current study. Recently however, some studies have successfully assessed the urethral sphincter using magnetic resonance imaging (MRI) (Peters et al., 2018; Sinha et al., 2018). More precisely, it was shown that diffusion tensor MRI was able to assess the microarchitecture of the urinary sphincters in men (Sinha et al., 2018). MRI was also used to assess urethral inner and outer diameters and levator ani muscle thickness after oral enobosarm in post-menopausal women with SUI (Peters et al., 2018). Perhaps the use of a different imaging technique could allow to better characterize the urethral sphincter morphometric changes following treatment.

Moreover, the observation of significant changes in sphincter volume occurring in both groups in our study may be explained by the microneedling hypothesis. This concept, also known as percutaneous collagen induction, is used to treat several dermatologic conditions. Microwounds created with needles can trigger the release of growth factor and the production of collagen and elastin that ultimately may persist overtime (Doddaballapur, 2009; Aust et al., 2011; Hou et al., 2017)(Doddaballapur, 2009; Aust et al., 2011; Hou et al., 2017) . More specifically, it has been shown in rat models that, compared to the control group, the microneedling procedure could significantly increase the mean epidermal thickness which

could even continuously progress overtime. Connective tissue fiber bundles were also thicker, more loosely woven and of better quality amongst the rats that underwent microneedling (Aust et al., 2011). A similar concept known as dry needling is also used to treat myofascial trigger points (Cross and McMurray, 2017). According to the American Physical Therapy Association, dry needling may “stimulate underlying myofascial trigger points, muscular, and connective tissues for the management of neuromusculoskeletal pain and movement impairments” (APTA Public Policy, Practice, and Professional Affairs Unit, 2013). In fact, an increase of muscle thickness measured using ultrasound imaging after dry needling has been reported (Cross and McMurray, 2017). Therefore, the chain reaction induced by the simple insertion of needles in the urethra may be a hypothetical explanation of the significant increase in total and external sphincter volumes.

Several studies have showed beneficial effects of AMDC injections for the treatment of SUI (Mitterberger et al., 2008; Blaganje and Lukanović, 2012; Aref-Adib et al., 2013). However, in our study, the AMDC injections group failed to show a statistically significant difference for the reduction of stress IEF on three-day bladder diary at 12 months, when compared to the placebo group. Regarding median baseline stress IEF, the placebo group had a more severe incontinence compared to the AMDC group, which may simply be a coincidence or the result of a small study population. It was however taken into consideration during statistical analysis using regression analysis controlling for baseline stress IEF. The fact that there was no significant difference for the reduction of stress IEF when both groups were compared may also be due to the small number of participants included in the current clinical trial. Indeed, the mother-study (n=141) of this present study demonstrated a certain tendency in favor of the AMDC treatment compared to the placebo, particularly when response to treatment was defined as a reduction $\geq 75\%$ of stress IEF. AMDC treatment responders also had a greater Incontinence Quality of Life score improvement (Jankowski et al., 2018). Moreover, it must be noted that some of the studies which have demonstrated the efficacy of AMDC injections (Mitterberger et al., 2008; Blaganje and Lukanović, 2012) also used electrical stimulation for a period of four to five weeks postoperatively to potentiate their effect. The benefits of electrical stimulation have mainly been studied in animal. More specifically, according to a study on rat models (Kawahara et al., 2006), it may induce

myoblasts in spontaneously contractile muscle fibers. Electrical stimulation followed by stem cell injections also improved anal sphincter anatomy and function among rat models in a pilot study (Sun et al., 2016). In other words, postoperative stimulation may enhance cell integration and therefore optimize the effectiveness of AMDC injections in terms of continence. Hence, the lack of postoperative electrical stimulation could explain the absence of a significant difference regarding the reduction of stress IEF in our data when comparing both groups.

The impact of urethral length on continence in men, particularly after radical prostatectomy, has been widely studied. More specifically, a systematic review and meta-analysis (Mungovan et al., 2017) confirmed that a longer preoperative membranous urethra had a positive significant effect on continence recovery time after radical prostatectomy. Although MRI was used to measure the urethral length in the included studies, it has been shown that transperineal ultrasound membranous urethra measurements were in agreement with MRI measurements (Mungovan et al., 2018). Hence, ultrasound preoperative membranous urethra measurements may be used to predict the recovery of urinary incontinence after radical prostatectomy. In accordance with these data, a longer urethral length at baseline was also identified as a predictor of response for AMDC injections in this current study. Up to now, limited attention has been paid in the literature regarding the association between urethral length and continence in women. Despite no studies having investigated the urethral length as a predictor of treatment response in women, it has been demonstrated that the length of the urethral sphincter complex at rest, measured by ultrasound, was shorter in incontinent women (Cassadó Garriga et al., 2017). Another study has also shown that women undergoing radical vulvectomy for vulvar cancer, which implies a small resection of the urethra, have a higher risk of postoperative incontinence (Reid et al., 1990). Regardless of these data, the effect of urethral length on continence is somewhat controversial. A German group published two similar papers in 2016 (Kupec et al., 2016; Najjari et al., 2016) in which they concluded that women with urinary incontinence had a greater urethral length. More specifically, authors stated that the urethra was elongated in patients with SUI due to the anatomical changes resulting from pelvic floor insufficiency, vaginal deliveries and age. Several aspects of these studies can however call into question these findings, particularly the fact that

women with urge urinary incontinence had the shortest urethral lengths. Moreover, the urethral length measurements, being taken from the bladder neck up to the meatus, could be altered by the pressure applied on the probe, therefore becoming evaluator and experience dependent.

A larger external sphincter volume was also identified as a potential predictor of AMDC injections success in our study. This finding is in accordance with what has been previously published in the literature. Indeed, it has been shown that a smaller striated urogenital sphincter is associated with SUI and poorer pelvic floor muscle function (Morgan et al., 2009). Going one step further, a study performed in women with SUI showed that the urethral volume was significantly smaller in patients with intrinsic sphincter deficiency (Santiago et al., 2017). It has also been demonstrated that pelvic floor muscle rehabilitation significantly increases the urethral sphincter thickness while reducing the number of incontinence episodes (Madill et al., 2015). Overall, it appears that patients who have favorable anatomic parameters for continence at baseline, namely a longer urethra and a larger external sphincter volume, respond better to AMDC injections.

To our knowledge, this is the first study assessing sphincter morphometry after AMDC injections and also the first study evaluating predictors for the success of AMDC injections in the treatment of SUI. The main limitation of our study is the small sample size which may have limited our statistical analysis. Future studies with larger populations that include a study group with electrical stimulation and urodynamic studies would be of great value. We hope that these larger studies will enable the identification on an ideal cut-off for urethral length measurements as a predictor for the success of AMDC injections. It may also be beneficial to use another imaging technique to better assess the structural changes within the urethra in response to the treatment.

This current study demonstrated a significant increase regarding total and external sphincter volumes and reduction of stress IEF amongst the AMDC and placebo injection groups at 12

months. However, there were no significant between-group differences regarding these data. A longer urethral length as well as a larger external sphincter volume were identified as potential predictors of better AMDC injections response.

Acknowledgments

This research and infrastructure were funded by the Cook Myosite and Canadian Foundation for Innovation, respectively. Dr. Mélanie Morin is supported by a research salary award from the Fonds de la recherche du Québec – Santé. The authors wish to acknowledge the involvement of physiotherapy students (C. Mitterer, G. Jeanotte, M. Gervais-Mercier, K. Langelier, and L. Lapierre) in the development of ultrasound assessment. The authors also thank all the women who agreed to participate in the study.

References

- Abrams, P., L. Cardozo, A. Wagg, and A. J. Wein, 2016, Incontinence 6th Edition 2017: Tokyo, ICUD-ICS.
- APTA Public Policy, Practice, and Professional Affairs Unit, 2013, Description of dry needling in clinical practice: An education resource paper, page 2.: American Physical Therapy Association.
- Aref-Adib, M., B. W. Lamb, H. B. Lee, E. Akinnawo, M. M. A. Raza, A. Hughes, V. S. Mehta, R. I. Odonde, and W. Yoong, 2013, Stem cell therapy for stress urinary incontinence: a systematic review in human subjects: *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 288, no. 6, p. 1213–1221, doi:10.1007/s00404-013-3028-0.
- Athanasίου S, Khullar V, Boos K, Salvatore S, Cardozo L. Imaging the urethral sphincter with three-dimensional ultrasound. *Obstet Gynecol.* 1999;94(2):295-301.
- Aust, M. C. et al., 2011, Percutaneous collagen induction-regeneration in place of cicatrization? *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, v. 64, no. 1, p. 97–107, doi:10.1016/j.bjps.2010.03.038.
- Bettez, M., L. M. Tu, K. Carlson, J. Corcos, J. B. Gajewski, M. Jolivet, and G. Bailly, 2012, 2012 Update: Guidelines for adult urinary incontinence collaborative consensus document for the canadian urological association: v. 6, no. 5, p. 354–63.
- Blaganje, M., and A. Lukanović, 2012, Intraspincteric autologous myoblast injections with electrical stimulation for stress urinary incontinence: *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 117, no. 2, p. 164–167, doi:10.1016/j.ijgo.2011.11.029.
- Braekken, I. H., M. Majida, M. Ellstrøm-Engh, H. P. Dietz, W. Umek, and K. Bø, 2008, Test-retest and intra-observer repeatability of two-, three- and four-dimensional perineal ultrasound of pelvic floor muscle anatomy and function: *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*, v. 19, no. 2, p. 227–235, doi:10.1007/s00192-007-0408-7.
- Carr, L. K., M. Robert, P. L. Kultgen, S. Herschorn, C. Birch, M. Murphy, and M. B. Chancellor, 2013, Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study.: *The Journal of urology*, v. 189, no. 2, p. 595–601, doi:10.1016/j.juro.2012.09.028.
- Carr, L. K., D. Steele, S. Steele, D. Wagner, R. Pruchnic, R. Jankowski, J. Erickson, J. Huard, and M. B. Chancellor, 2008, 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence.: *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*, v. 19, no. 6, p. 881–883, doi:10.1007/s00192-007-0553-z.
- Cassadó Garriga, J., A. Pessarrodona Isern, M. Rodríguez Carballeira, M. Pallarols Badia, M. Moya Del Corral, M. Valls Esteve, and E. Huguet Galofré, 2017, Three-dimensional translabial ultrasound assessment of urethral supports and the urethral sphincter

- complex in stress urinary incontinence: *Neurourology and Urodynamics*, v. 36, no. 7, p. 1839–1845, doi:10.1002/nau.23193.
- Chermansky, C. J., T. Tarin, D.-D. Kwon, R. J. Jankowski, T. W. Cannon, W. C. de Groat, J. Huard, and M. B. Chancellor, 2004, Intraurethral muscle-derived cell injections increase leak point pressure in a rat model of intrinsic sphincter deficiency: *Urology*, v. 63, no. 4, p. 780–785, doi:10.1016/j.urology.2003.10.035.
- Cross, K. M., and M. McMurray, 2017, Dry needling increases muscle thickness in a subject with persistent muscle dysfunction: a case report: *International Journal of Sports Physical Therapy*, v. 12, no. 3, p. 468–475.
- Dietz, H. P., 2010, Pelvic floor ultrasound: a review: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 202, no. 4, p. 321–334, doi:10.1016/j.ajog.2009.08.018.
- Digesu, G. A., D. Robinson, L. Cardozo, and V. Khullar, 2009, Three-dimensional ultrasound of the urethral sphincter predicts continence surgery outcome: *Neurourology and Urodynamics*, v. 28, no. 1, p. 90–94, doi:10.1002/nau.20566.
- Dissaranan, C., M. A. Cruz, M. J. Kiedrowski, B. M. Balog, B. C. Gill, M. S. Penn, H. B. Goldman, and M. S. Damaser, 2014, Rat mesenchymal stem cell secretome promotes elastogenesis and facilitates recovery from simulated childbirth injury: *Cell Transplantation*, v. 23, no. 11, p. 1395–1406, doi:10.3727/096368913X670921.
- Doddaballapur, S., 2009, Microneedling with dermaroller: *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, v. 2, no. 2, p. 110–111, doi:10.4103/0974-2077.58529.
- Duckett, J., A. Patil, and I. Aggarwal, 2008, The effect of duloxetine on urethral sphincter morphology: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 31, no. 2, p. 206–209, doi:10.1002/uog.5202.
- Gill, B. C., D. Z. Sun, and M. S. Damaser, 2018, Stem Cells for Urinary Incontinence: Functional Differentiation or Cytokine Effects? *Urology*, no. 117, p. 9–17, doi:10.1016/j.urology.2018.01.002.
- Gotoh, M., T. Yamamoto, M. Kato, T. Majima, K. Toriyama, Y. Kamei, Y. Matsukawa, A. Hirakawa, and Y. Funahashi, 2014, Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients: *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, v. 21, no. 3, p. 294–300, doi:10.1111/iju.12266.
- Hou, A., B. Cohen, A. Haimovic, and N. Elbuluk, 2017, Microneedling: A Comprehensive Review: *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, v. 43, no. 3, p. 321–339, doi:10.1097/DSS.0000000000000924.
- Irwin, D. E., Z. S. Kopp, B. Agatep, I. Milsom, and P. Abrams, 2011, Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction: *BJU international*, v. 108, no. 7, p. 1132–1138, doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x.

- Isom-Batz, G., and P. E. Zimmern, 2009, Collagen injection for female urinary incontinence after urethral or periurethral surgery: *The Journal of Urology*, v. 181, no. 2, p. 701–704, doi:10.1016/j.juro.2008.10.027.
- Jankowski, R. J. et al., 2018, A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the safety and efficacy of autologous muscle derived cells in female subjects with stress urinary incontinence: *International Urology and Nephrology*, doi:10.1007/s11255-018-2005-8.
- Kasemkijwattana, C., J. Menetrey, G. Somogyi, M. S. Moreland, F. H. Fu, B. Buranapanitkit, S. C. Watkins, and J. Huard, 1998, Development of approaches to improve the healing following muscle contusion: *Cell Transplantation*, v. 7, no. 6, p. 585–598.
- Kawahara, Y. et al., 2006, Novel electrical stimulation sets the cultured myoblast contractile function to “on”: *Pathobiology: Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology*, v. 73, no. 6, p. 288–294, doi:10.1159/000099123.
- Kupec, T., U. Pecks, C. M. Gräf, E. Stickeler, I. Meinhold-Heerlein, and L. Najjari, 2016, Size Does Not Make the Difference: 3D/4D Transperineal Sonographic Measurements of the Female Urethra in the Assessment of Urinary Incontinence Subtypes: *BioMed Research International*, v. 2016, p. 1–6, doi:10.1155/2016/1810352.
- Leone Roberti Maggiore, U., G. Bogani, M. Meschia, P. Sorice, A. Braga, S. Salvatore, F. Ghezzi, and M. Serati, 2015, Urethral bulking agents versus other surgical procedures for the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis: *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, v. 189, p. 48–54, doi:10.1016/j.ejogrb.2015.03.025.
- Madill, S. J., S. Pontbriand-Drolet, A. Tang, and C. Dumoulin, 2015, Changes in urethral sphincter size following rehabilitation in older women with stress urinary incontinence: *International Urogynecology Journal*, v. 26, no. 2, p. 277–283, doi:10.1007/s00192-014-2507-6.
- Majida, M., I. H. Braekken, W. Umek, K. Bø, J. Saltyte Benth, and M. Ellstrøm Engh, 2009, Interobserver repeatability of three- and four-dimensional transperineal ultrasound assessment of pelvic floor muscle anatomy and function: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 33, no. 5, p. 567–573, doi:10.1002/uog.6351.
- Mitterberger, M., G.-M. Pinggera, R. Marksteiner, E. Margreiter, M. Fussenegger, F. Frauscher, H. Ulmer, S. Hering, G. Bartsch, and H. Strasser, 2008, Adult stem cell therapy of female stress urinary incontinence: *European Urology*, v. 53, no. 1, p. 169–175, doi:10.1016/j.eururo.2007.07.026.
- Morgan, D. M., W. Umek, K. Guire, H. K. Morgan, A. Garabrant, and J. O. L. DeLancey, 2009, Urethral sphincter morphology and function with and without stress incontinence: *The Journal of Urology*, v. 182, no. 1, p. 203–209, doi:10.1016/j.juro.2009.02.129.
- Mungovan, S. F., H. B. Luiting, P. L. Graham, J. S. Sandhu, O. Akin, L. Chan, and M. I. Patel, 2018, The measurement of membranous urethral length using transperineal ultrasound

- prior to radical prostatectomy: *Scandinavian Journal of Urology*, p. 1–6, doi:10.1080/21681805.2018.1484509.
- Mungovan, S. F., J. S. Sandhu, O. Akin, N. A. Smart, P. L. Graham, and M. I. Patel, 2017, Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis: *European Urology*, v. 71, no. 3, p. 368–378, doi:10.1016/j.eururo.2016.06.023.
- Najjari, L., N. Janetzki, L. Kennes, E. Stickeler, J. Serno, and J. Behrendt, 2016, Comparison of Perineal Sonographically Measured and Functional Urodynamic Urethral Length in Female Urinary Incontinence: *BioMed Research International*, v. 2016, p. 4953091, doi:10.1155/2016/4953091.
- Nikolavasky, D., K. Stangel-Wojcikiewicz, M. Stec, and M. B. Chancellor, 2011, Stem cell therapy: a future treatment of stress urinary incontinence.: *Seminars in reproductive medicine*, v. 29, no. 1, p. 61–70, doi:10.1055/s-0030-1268705.
- Oliveira, F. R., J. G. L. Ramos, and S. Martins-Costa, 2006, Translabial ultrasonography in the assessment of urethral diameter and intrinsic urethral sphincter deficiency: *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, v. 25, no. 9, p. 1153–1158; quiz 1159–1160.
- Peters, K. M., R. R. Dmochowski, L. K. Carr, M. Robert, M. R. Kaufman, L. T. Sirls, S. Herschorn, C. Birch, P. L. Kultgen, and M. B. Chancellor, 2014, Autologous muscle derived cells for treatment of stress urinary incontinence in women.: *The Journal of urology*, v. 192, no. 2, p. 469–476, doi:10.1016/j.juro.2014.02.047.
- Peters, K. M., D. Newman, L. Belkoff, K. Nandalur, M. A. Johnston, S. Small, R. Taylor, and L. T. Sirls, 2018, Oral enobosarm shows promising activity in post-menopausal women with stress urinary incontinence: results of a phase 2 study: *Neurourology and Urodynamics*, v. 37, no. S1, p. S569–S570.
- Reid, G. C., J. O. DeLancey, M. P. Hopkins, J. A. Roberts, and G. W. Morley, 1990, Urinary incontinence following radical vulvectomy: *Obstetrics and Gynecology*, v. 75, no. 5, p. 852–858.
- Richter, H. E. et al., 2011, Demographic and clinical predictors of treatment failure one year after midurethral sling surgery: *Obstetrics and Gynecology*, v. 117, no. 4, p. 913–921, doi:10.1097/AOG.0b013e31820f3892.
- Sadeghi, Z., J. Isariyawongse, M. Kavran, K. Izgi, G. Marini, J. Molter, F. Daneshgari, C. A. Flask, A. Caplan, and A. Hijaz, 2016, Mesenchymal stem cell therapy in a rat model of birth-trauma injury: functional improvements and biodistribution: *International Urogynecology Journal*, v. 27, no. 2, p. 291–300, doi:10.1007/s00192-015-2831-5.
- Santiago, A. C., L. H. Quiroz, and S. A. Shobeiri, 2017, Decreased Urethral Volume Is Comparable to Funneling as a Predictor of Intrinsic Sphincter Deficiency: *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*, v. 23, no. 5, p. 336–342, doi:10.1097/SPV.0000000000000386.

- Schauer, I., H. Bock, K. Eredics, M. Wallis, M. Scholz, S. Madersbacher, and W. Lüftenegger, 2016, 10 years follow-up after mid-urethral sling implantation: high rate of cure yet a re-occurrence of OAB-symptoms: *Neurourology and Urodynamics*, v. 36, no. 3, p. 614–619, doi:10.1002/nau.22972.
- Serati, M., P. Sorice, G. Bogani, A. Braga, S. Cantaluppi, S. Uccella, G. Caccia, S. Salvatore, and F. Ghezzi, 2017, TVT for the treatment of urodynamic stress incontinence: Efficacy and adverse effects at 13-year follow-up: *Neurourology and Urodynamics*, v. 36, no. 1, p. 192–197, doi:10.1002/nau.22914.
- Siafarikas, F., J. Staer-Jensen, I. H. Braekken, K. Bø, and M. E. Engh, 2013, Learning process for performing and analyzing 3D/4D transperineal ultrasound imaging and interobserver reliability study: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 41, no. 3, p. 312–317, doi:10.1002/uog.11192.
- Sinha, S., U. Sinha, V. Malis, V. Bhargava, K. Sakamoto, and M. Rajasekaran, 2018, Exploration of male urethral sphincter complex using diffusion tensor imaging (DTI)-based fiber-tracking: *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, v. 48, no. 4, p. 1002–1011, doi:10.1002/jmri.26017.
- Sun, L., J. Yeh, Z. Xie, M. Kuang, M. S. Damaser, and M. Zutshi, 2016, Electrical Stimulation Followed by Mesenchymal Stem Cells Improves Anal Sphincter Anatomy and Function in a Rat Model at a Time Remote From Injury: *Diseases of the Colon and Rectum*, v. 59, no. 5, p. 434–442, doi:10.1097/DCR.0000000000000548.
- Tran, C., and M. S. Damaser, 2015, The potential role of stem cells in the treatment of urinary incontinence: *Therapeutic Advances in Urology*, v. 7, no. 1, p. 22–40, doi:10.1177/1756287214553968.
- Turco, M. P. et al., 2017, Periurethral muscle-derived mononuclear cell injection improves urethral sphincter restoration in rats: *Neurourology and Urodynamics*, v. 36, no. 8, p. 2011–2018, doi:10.1002/nau.23262.

5. DISCUSSION

L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer l'effet à long terme des injections d'AMDC sur la morphométrie du sphincter strié à l'aide de l'échographie 3D/4D. Les résultats ont démontré une augmentation significative du volume moyen total et externe du sphincter strié dans le groupe AMDC et le groupe placebo. Cependant, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été démontrée pour chacune de ces données. De façon similaire, bien qu'une réduction significative des épisodes d'IU ait été établie, cette différence ne s'est pas maintenue lorsque les deux groupes ont été comparés. Finalement, un urètre plus long et un volume plus large du sphincter externe au temps initial ont été identifiés comme facteur prédicteur de succès des injections d'AMDC à 12 mois.

Les cellules souches sont connues pour leur capacité de régénération et de différenciation (Ho et Bhatia, 2012; Vinarov et al., 2017) de même que pour leur capacité à sécréter une multitude de facteurs de croissance, de façon à favoriser l'angiogenèse et la régénération musculaire (Lin, 2011; Lin et Lue, 2012). L'étude actuelle est en fait la première à se pencher sur l'effet à long terme des injections d'AMDC sur la morphométrie du sphincter strié. Les attributs des cellules souches peuvent facilement expliquer l'augmentation significative du volume moyen total et externe du sphincter strié dans le groupe AMDC à 12 mois par rapport au départ. Cependant, cela n'explique pas l'augmentation significative de ces volumes à 12 mois dans le groupe placebo, ni l'absence de différence significative lorsque les volumes moyens des sphincters des deux groupes sont comparés.

Plusieurs hypothèses et concepts doivent être avancés pour justifier ces résultats. Tout d'abord, il est possible que le mécanisme d'action des injections d'AMDC ne modifie pas la taille du sphincter strié, mais uniquement sa composition. Les résultats d'une étude récente (Turco et al., 2017) réalisée chez 20 rates ayant une IU à l'effort suite à une urétrolyse, appuie cette hypothèse. Plus précisément, une semaine après le trauma, dix rates ont reçu des injections d'AMDC alors que les dix autres ont reçu des injections de salin. Quatre semaines

après les injections, les rates ont été sacrifiées et leurs urètres ont été analysés. Les auteurs ont été incapables de démontrer une différence entre les deux groupes quant au diamètre de l'urètre, à l'épaisseur de la paroi urétrale ni aux aires respectives de la lumière urétrale à la muqueuse et à la musculuse de l'urètre. Il n'y avait aucune différence significative au niveau de la morphométrie des sphincters entre les deux groupes. Selon les auteurs, le petit nombre de rates incluses dans l'étude ainsi que la grande variabilité interindividuelle pourrait expliquer ces données. Cependant, l'analyse histologique des urètres a démontré la présence de cellules musculaires, de cellules musculaires satellites, de cellules péri-vasculaires, de cellules musculaires progénitrices et de cellules endothéliales dans le groupe ayant reçu les injections d'AMDC. Par ailleurs, dans le groupe ayant reçu les injections de salin, la proportion d'actine et de myosine ainsi que le ratio muscle/tissu conjonctif étaient significativement réduits. Ceci laisse donc supposer que, bien qu'il n'y ait pas de différence morphométrique significative, les injections d'AMDC ont la capacité de s'intégrer dans l'urètre et de stimuler la régénération du sphincter strié au niveau histologique. Il est aussi possible, que la période d'étude de quatre semaines ait simplement été trop courte pour déceler un changement morphométrique du sphincter. Cette notion de temps peut aussi s'appliquer à notre étude. Il est possible qu'initialement, suite à l'injection d'AMDC, il y ait uniquement des changements histologiques et que les changements morphométriques surviennent après 1 ou 2 ans.

D'autres études ont aussi rapporté des changements histologiques découlant des injections de cellules souches (Dissaranan et al., 2014; Sadeghi et al., 2016). Une étude a démontré que parmi les rates ayant subi une dilatation vaginale (modèle d'IU post-partum), celles qui avaient par la suite reçu des injections de cellules souches avaient plus de muscle lisse au niveau de l'urètre que celles ayant reçu du salin. Des agrégats de fibres d'élastine désorganisées avaient aussi été identifiés chez les rates ayant reçu les injections de cellules souches (Dissaranan et al., 2014). Une densité vasculaire plus élevée près du sphincter strié chez les rates ayant reçu des injections de cellules souches suite à une dilation vaginale a aussi été rapportée dans une étude similaire (Sadeghi et al., 2016). Selon les données de notre étude, ces changements histologiques ne semblent pas modifier la morphologie du sphincter

urétral de façon significative puisqu'il n'y a pas de différence entre les volumes sphinctériens des deux groupes.

Tout compte fait, basé sur la littérature, il semble que les changements histologiques qui découlent des injections d'AMDC améliorent la force du sphincter strié. En effet, l'étude de Chermansky et al. (Chermansky et al., 2004) a démontré que les modèles de rats avec une insuffisance intrinsèque du sphincter ayant reçu des injections de cellules souches musculaires avaient une pression de fuite (*leak point pressure* – LPP) plus élevée que le groupe contrôle. Les auteurs ont même confirmé que les cellules souches musculaires avaient bien intégré la couche musculaire de l'urètre à l'aide de la coloration LacZ. Similairement, l'augmentation du LPP suite à l'injection péri-urétrale de cellules souches a aussi été démontré chez des hommes souffrant d'IU suite à une chirurgie de la prostate (Gotoh et al., 2014; Tran et Damaser, 2015). Alors que les études citées permettent de conclure que les changements histologiques qui résultent des injections de cellules souches semblent augmenter la force du sphincter urétral, les données de l'étude actuelle laissent penser que le tout se fait sans modifier de façon significative sa morphométrie.

De façon analogue, l'augmentation significative des volumes sphinctériens à 12 mois dans le groupe placebo, et l'absence de différence significative lorsque les volumes moyens des sphincters des deux groupes sont comparés, peuvent s'expliquer aussi par d'autres théories. Il faut avant tout se rappeler que le groupe placebo, tout comme le groupe AMDC, a reçu 9 injections intra-sphinctériennes de façon circonférentielle. La différence entre les deux groupes est donc uniquement la substance injectée. Pourtant, dans le cas du groupe placebo, le salin et le milieu de cryoconservation injectés ont dû simplement être réabsorbés et ne peuvent donc pas expliquer l'augmentation des volumes sphinctériens. Un concept bien connu en dermatologie, le « microneedling » mérite donc d'être exploré. Cette théorie se base sur le principe que le simple fait de piquer le derme avec des aiguilles entraîne la relâche de facteurs de croissance qui stimulent à leur tour la formation de collagène et d'élastine (Doddaballapur, 2009; Hou et al., 2017). Il s'agit là d'éléments clés dans le processus de cicatrisation (Aust et al., 2011). Une bonne compréhension de ce processus est donc

primordiale pour bien comprendre en quoi consiste le « microneedling ». Le processus de cicatrisation se fait en quatre étapes. La première est la phase de coagulation et d'hémostase. La seconde est la phase inflammatoire. Cette-dernière permet d'établir une barrière immunitaire pour éviter une infection. La phase proliférative correspond à la troisième phase de la cicatrisation. C'est lors de cette phase qu'a lieu la migration des fibroblastes, la synthèse de collagène, l'angiogenèse et la formation de tissu de granulation qui est, entre autres, médiée par des facteurs de croissance. La quatrième et dernière étape de la cicatrisation est la phase de remodelage (Velnar et al., 2009). Le collagène type III est transformé en collagène type I de manière à resserrer de façon naturelle le tissu (Aust et al., 2011). Cette étape qui peut durer jusqu'à un ou deux ans mène à la formation finale du tissu cicatriciel (Velnar et al., 2009). Ainsi, ce processus de cicatrisation est enclenché à chaque fois qu'un tissu est traumatisé, par exemple par une aiguille. Puisqu'il s'effectue sur plusieurs mois, voire des années, ceci pourrait expliquer pourquoi l'augmentation des volumes totaux et externes des sphincters striés se maintient pendant les 12 mois que dure l'étude.

Une étude en particulier a étudié l'effet du « microneedling » sur l'épiderme du rat pendant une période de 8 semaines (Aust et al., 2011). Elle a démontré que l'épaisseur du derme du groupe « microneedling » était significativement plus grande que le groupe contrôle et que cette épaisseur augmentait au fil du temps. De plus, les fibres de tissu conjonctif, suite au « microneedling » se transformaient de manière à devenir de meilleure qualité, plus épaisses et plus serrées. En appliquant les principes du « microneedling » et ce qu'on en sait, il serait possible d'expliquer l'augmentation du volume externe et total du sphincter urétral.

Un concept similaire au « microneedling » est aussi utilisé en physiothérapie. Il s'agit de la puncture physiothérapique avec aiguilles sèches. Cette dernière est utilisée en physiothérapie pour traiter les zones gâchettes myofasciales (Cross et McMurray, 2017). Selon l'Association Américaine de Physiothérapie, la puncture physiothérapique avec aiguilles sèches peut « stimuler les zones gâchettes myofasciales ainsi que les tissus musculaires et conjonctifs sous-jacents pour la prise en charge de douleurs neuromusculosquelettiques et les troubles du mouvements » (APTA Public Policy, Practice, and Professional Affairs Unit,

2013). Plusieurs écoles de pensées ont émis des théories quant au mécanisme d'action de la puncture physiothérapique avec aiguilles sèches. Une des plus populaires est la radiculopathie. Cette théorie est basée sur la prémisse que tout syndrome de douleur myofasciale est causé par une neuropathie périphérique. Le tissu dénervé devient hypersensible, d'où la douleur. Par ailleurs, le muscle atteint deviendrait aussi plus court et souffrirait d'atrophie causée par le manque de stimulation qui résulte de la dénervation. La puncture physiothérapique avec aiguilles sèches peut dépolariser rapidement les fibres musculaires et provoquer ainsi une activité électrique spontanée dans le muscle de manière à réduire considérablement sa dysfonction (Kalichman et Vulfsons, 2010). D'ailleurs, il a même déjà été démontré à l'aide de l'échographie, qu'après une puncture physiothérapique avec aiguilles sèches, le muscle ciblé devient plus épais (Cross et McMurray, 2017). Un parallèle peut donc être fait entre la dénervation du sphincter strié menant à l'insuffisance intrinsèque (Chapple et Milsom, 2012) et la dénervation musculaire induisant des zones gâchettes myofasciales (Kalichman et Vulfsons, 2010) de manière à expliquer l'augmentation moyenne du volume total et externe du sphincter strié dans les deux groupes. Tel que mentionné précédemment, la théorie du « microneedling » va aussi dans ce sens. En résumé, ces concepts peuvent non seulement expliquer théoriquement l'augmentation des volumes sphinctériens, mais aussi la réduction des épisodes d'IU à l'effort autant dans le groupe placebo que dans le groupe AMDC.

Il est aussi possible que la différence de volume sphinctérien entre le groupe AMDC et le groupe placebo n'ait simplement pas pu être identifiée par l'échographie transpérinéale 3D/4D. Cette dernière a été choisie pour réaliser l'étude actuelle puisqu'elle a été rapportée comme ayant le potentiel d'évaluer la morphométrie du sphincter urétral (Duckett et al., 2008). De plus, ses qualités psychométriques ont largement été étudiées (Dietz et Clarke, 2001; Minardi et al., 2007). Des études ont notamment confirmé qu'elle avait une bonne corrélation avec le BUD pour poser le diagnostic d'HMU (Minardi et al., 2007) ainsi qu'une bonne corrélation entre le diamètre antéro-postérieur de l'urètre et sa pression de clôture maximale (Dietz et Clarke, 2001). Il se peut que le choix d'une autre modalité d'imagerie plus sensible aurait permis de détecter une différence significative de volumes entre les deux groupes. Par exemple, l'échographie 3D transvaginale a déjà été utilisée pour évaluer le

sphincter urétral (Athanasίου et al., 1999; Digesu et al., 2009). L'IRM conventionnelle a aussi démontrée son habilité à bien identifier un changement morphologique de l'urètre suite à un traitement. Plus précisément, chez des femmes souffrant d'IU à l'effort, elle a permis de confirmer l'augmentation significative du volume du sphincter urétral suite à des exercices du plancher pelvien à 12 semaines (Madill et al., 2015). Une étude récente a aussi démontré le fort potentiel de l'IRM par tenseur de diffusion (Sinha et al., 2018). Cette dernière se sert du mouvement des molécules d'eau pour imager la microstructure du tissu (Huston et Field, 2013). L'étude réalisée chez 11 hommes sains a permis de conclure que l'IRM par tenseur de diffusion permettait de bien évaluer la microarchitecture des deux sphincters urinaires, soit le sphincter lisse et le strié (Sinha et al., 2018). L'IRM par tenseur de diffusion serait peut-être plus sensible pour détecter une différence de volume entre le groupe placebo et le groupe AMDC. Il faut cependant se rappeler que bien que l'IRM offre plusieurs avantages, elle demeure peu utilisée vu sa disponibilité limitée et son coût élevé (Dietz, 2017). De plus, ses propriétés psychométriques en ce qui concerne l'évaluation sphinctérienne ne semble pas avoir été étudiés. Malgré tout, il s'agit d'une avenue qui mérite une attention particulière et des études supplémentaires évaluant les avantages et le potentiel de l'IRM par tenseur de diffusion seront nécessaires. Il faut aussi considérer le fait qu'il s'agit d'une étude avec un petit échantillon. Il est donc possible qu'elle n'ait simplement pas eu assez de puissance pour démontrer une différence significative de volume du sphincter entre le groupe AMDC et le groupe placebo, et ce, malgré le fait d'avoir effectué un calcul de la taille de l'échantillon.

Plusieurs études de petites tailles ($n=8$ à 80) sans groupes comparatifs ont démontré l'efficacité des injections d'AMDC pour le traitement de l'IU à l'effort (Carr et al., 2008b, 2013; Peters et al., 2014). Cependant, dans notre étude, bien qu'il y avait une différence significative en termes de réduction du nombre d'épisode d'IU à l'effort dans chacun des groupes à 12 mois par rapport au début de l'essai, il n'y en avait pas lorsque les deux groupes étaient comparés. Trois éléments peuvent expliquer ces résultats. Tout d'abord, tel que mentionné précédemment, il est possible que l'étude n'ait simplement pas assez de puissance pour démontrer une différence significative, dû au petit nombre de sujets. En effet, dans l'étude mère (Jankowski et al., 2018) multicentrique comprenant 141 participantes, une

certaine tendance en faveur des injections d'AMDC avait été démontré lorsque la réponse au traitement était définie comme une réduction $\geq 75\%$ du nombre d'épisode d'IU.

Le deuxième élément à considérer dans l'interprétation de nos résultats est le fait que dans certaines études ayant démontré une amélioration de l'IU suite aux injections d'AMDC (Mitterberger et al., 2008; Blaganje et Lukanović, 2012b), une stimulation électrique avait été employée. Plus précisément, l'étude de Blaganje et Lukanovic (2012b) impliquait une auto-stimulation électrique intra-vaginale pendant les cinq semaines suivant l'injection d'AMDC. L'utilisation de la stimulation électrique a été soutenue par les résultats d'une étude animale qui a démontré que la stimulation électrique intermittente permettait d'induire les myoblastes pour déclencher une contraction spontanée des fibres musculaires (Kawahara et al., 2006). Une étude pilote sur des modèles de rats ayant subi une excision partielle du sphincter anal a récemment été réalisée. Celle-ci a démontré que la stimulation électrique trois semaines après le trauma suivie d'une injection de cellules souches amélioraient l'anatomie et la fonction du sphincter anal (Sun et al., 2016). Il est donc possible que la stimulation électrique optimise l'efficacité des injections d'AMDC et ceci pourrait expliquer l'absence d'efficacité dans notre étude par rapport au placebo.

Par ailleurs, des facteurs prédictifs de succès des injections d'AMDC ont été identifiés dans l'étude actuelle. Plus précisément, l'étude actuelle semble démontrer que les injections d'AMDC soient plus efficaces chez les patientes ayant un urètre plus long. L'impact de la longueur de l'urètre sur la continence, bien que peu étudié chez la femme, a été largement évalué chez les hommes souffrant d'IU post prostatectomie radicale. Plus spécifiquement, une revue systématique et méta-analyse (Mungovan et al., 2017) a confirmé que la longueur préopératoire de l'urètre membraneux avait un effet positif significatif sur le temps de récupération de la continence après une prostatectomie radicale. Bien que les études incluses dans cette méta-analyse utilisaient l'IRM pour mesurer la longueur urétrale, il a été démontré que les mesures prises par l'échographie transpérinéale étaient en accord avec celles prises par l'IRM (Stangel-Wojcikiewicz et al., 2014). Donc, les données échographiques

préopératoire en lien avec l'urètre membraneux chez l'homme peuvent être utilisés pour prédire la récupération de la continence après une prostatectomie radicale.

Chez la femme, peu d'attention a été portée dans la littérature sur l'association entre la longueur de l'urètre et la continence. Bien qu'aucune étude n'ait évalué la longueur urétrale comme facteur prédictif de la continence après un traitement, il a déjà été démontré que la longueur du complexe sphinctérien au repos chez la femme, mesurée à l'échographie, était plus courte chez les patientes avec IU (Cassadó Garriga et al., 2017). Dans le même ordre d'idée, une étude a aussi démontré que les femmes ayant eu une vulvectomie radicale pour une néoplasie de la vulve, ce qui peut impliquer une petite résection de l'urètre, avaient un plus haut risque d'IU (Reid et al., 1990). Les femmes ayant pu éviter une résection de l'urètre étaient toutes continentes. Plus précisément, lorsque les femmes ayant eu une petite résection de l'urètre étaient comparées à celles ayant pu l'éviter, il y avait une différence significative en terme de longueur urétrale, alors que la pression urétrale maximale et la pression de clôture étaient comparables. Par ailleurs, il a récemment été démontré que les agents comblants semblaient avoir un impact sur la longueur urétrale pour réduire l'IU à l'effort. En effet, les agents comblants permettraient d'allonger la longueur fonctionnelle de l'urètre de 0.5cm (Wasenda et al., 2018). Les résultats des études présentées laissent donc croire qu'un urètre plus long est associé à une meilleure continence chez la femme, tout comme chez l'homme.

Malgré ces robustes données, l'impact de la longueur de l'urètre sur la continence demeure quelque peu controversé. En effet, un groupe de chercheurs allemands ayant publié deux articles similaires en 2016 (Kupec et al., 2016; Najjari et al., 2016) a conclu que les femmes avec IU avaient un urètre plus long. Plus spécifiquement, ils ont conclu que les patientes avec IU à l'effort avaient un urètre plus allongé à cause des changements anatomiques dû à l'affaiblissement du plancher pelvien, aux accouchements par voie vaginale et au vieillissement. Plusieurs aspects de ces études remettent cependant en question leur conclusion, notamment le fait que les femmes avec IU par urgence étaient celles avec les urètres les plus courts et qu'en mesurant la longueur de l'urètre jusqu'au méat urinaire on

risquait de modifier les données en fonction de la pression appliquée par l'examineur sur la sonde échographique. En somme, la grande majorité de ce qui est rapporté dans la littérature abonde dans le sens des trouvailles de notre étude : l'AMDC semble être efficace principalement chez les femmes qui ont déjà des éléments anatomiques favorables, notamment un urètre plus long.

Cette association entre la longueur de l'urètre et la réponse aux injections d'AMDC étant confirmée, nous pouvons maintenant nous attarder sur ses principes. En étant plus long, l'urètre contient possiblement plus de fibre musculaire et de sphincter strié, ce qui augmente potentiellement la longueur du profil de pression urétrale. Il est aussi possible qu'un urètre plus long implique un plus grand volume musculaire qui aurait plus de chance répondre à une rééducation périnéale et ainsi avoir moins d'HMU (Chang et al., 2016; Mungovan et al., 2017). Ceci concorde avec le potentiel mécanisme d'action des injections d'AMDC qui est de régénérer la fonction musculaire et ainsi de renforcer le sphincter strié affaibli (Stangel-Wojcikiewicz et al., 2014).

L'étude actuelle a aussi démontré que les femmes ayant un sphincter externe plus gros avant les traitements semblent mieux répondre aux injections d'AMDC. Cette trouvaille est amplement soutenue par ce qui est rapporté dans la littérature. En effet, il a été démontré que les femmes avec IU à l'effort semblent avoir un sphincter strié plus petit, plus mince et plus court comparativement aux femmes continentales (Athanasίου et al., 1999). Dans le même ordre d'idée, selon une étude prospective de 105 patientes avec IU à l'effort, il semble qu'il y ait aussi une corrélation positive entre le diamètre antéropostérieur de l'urètre et sa pression de clôture maximale (Dietz et Clarke, 2001). Il a aussi été démontré qu'un sphincter strié plus petit est associé à une IU à l'effort et une fonction plus faible du plancher pelvien (Morgan et al., 2009). Selon une étude réalisée chez les femmes souffrant d'IU à l'effort, le volume urétral serait significativement plus petit dans les cas d'une insuffisance sphinctérienne intrinsèque (Santiago et al., 2017). De plus, il a aussi démontré que le renforcement du plancher pelvien augmentait l'épaisseur du sphincter strié tout en réduisant le nombre d'épisode d'IU (Madill et al., 2015).

Différentes hypothèses peuvent potentiellement expliquer cette association entre l'épaisseur du sphincter strié et la réponse aux injections d'AMDC. Premièrement, d'un point de vue technique, il est possible qu'un sphincter strié plus large réduise la possibilité de dépasser ses limites anatomiques lors des injections, réalisées par voie endoscopique. Deuxièmement, puisque les cellules souches peuvent favoriser la néovascularisation (Lin, 2011; Tran et Damaser, 2015; Santiago et al., 2017), il est plausible que celles-ci puissent être plus efficaces chez une patiente ayant un sphincter strié plus gros et donc plus « sain » que chez celles ayant un sphincter strié plus mince. En somme, il semble donc que les femmes qui ont des paramètres anatomiques favorables à une continence urinaire en pré-traitement, répondent mieux aux injections d'AMDC.

Si tel est le cas, il est permis de se demander pourquoi l'absence d'HMU n'a pas été identifié comme facteur prédictif. En effet, il a été suggéré que les injections d'AMDC ont le potentiel de régénérer la fonction musculaire et d'ainsi renforcer un sphincter strié affaibli (Stangel-Wojcikiewicz et al., 2014). Il est donc possible de s'attendre à ce qu'elles soient plus efficaces chez les patientes avec une déficience intrinsèque du sphincter, plutôt que chez celles souffrant d'HMU. En d'autres mots, les chirurgies telles qu'une suspension du col vésical, une bandelette pubovaginale et une bandelette sous-urétrale visent à corriger l'HMU (Verghese et Latthe, 2014). Ainsi, celles qui ont une récurrence d'IU malgré la correction de l'hypermobilité par une chirurgie peuvent avoir une atteinte neurologique de l'urètre (Richter et al., 2011) et donc, une insuffisance intrinsèque de l'urètre. Par leur mécanisme d'action, les injections d'AMDC pourraient donc être plus efficaces dans ces cas (Stangel-Wojcikiewicz et al., 2014).

Dans le même ordre d'idée, Zou et al. (Zou et al., 2010) ont évalué l'efficacité d'une combinaison de traitement pour IU à l'effort chez les rates, soit une bandelette de soie ensemencée de cellules souches. La combinaison des deux traitements s'est avérée avantageuse en termes de normalisation du LPP et de contenu plus élevé de collagène dans la bandelette biogénétique. L'étude permet donc de conclure qu'une combinaison de ces

deux traitements puisse être bénéfique chez les femmes souffrant d'IU à l'effort due à une insuffisance sphinctérienne intrinsèque et une HMU. D'ailleurs, les résultats de l'étude mère corroborent ces conclusions. Lorsque la réponse au traitement était définie comme une réduction $\geq 75\%$ du nombre d'épisode d'IU, les femmes ayant déjà eu une chirurgie pour incontinence urinaire semblaient mieux répondre aux injections d'AMDC (Jankowski et al., 2018). Cependant, les données de l'étude actuelle ne vont pas dans ce sens. En effet, un antécédent de chirurgie pour IU à l'effort n'a pas été identifié comme facteur prédictif de succès des injections d'AMDC. Le fait que seules cinq patientes aient déjà bénéficié d'une chirurgie correctrice pour l'IU à l'effort pourrait expliquer ces résultats.

La force principale de l'étude actuelle est le fait qu'il s'agit d'un essai clinique randomisé à triple-insu. En effet, outre l'étude mère, toutes les autres études évaluant l'efficacité des injections d'AMDC n'avaient pas de groupe de comparaison. De plus, il s'agit de la première étude évaluant la morphométrie du sphincter urétral suite à l'injection d'AMDC, et ce, sur 12 mois. Ainsi cette étude bonifie significativement les connaissances actuelles en offrant une perspective beaucoup plus clinique. Une autre force de l'étude est sa méthodologie standardisée, innovatrice et multidisciplinaire. L'évaluation des patientes, les prélèvements musculaires ainsi que les injections ont été réalisés par une urologue, alors que l'échographie 3D/4D a été réalisée par une chercheuse en physiothérapie, chacune contribuant donc à l'étude selon son champ d'expertise tout en restant à l'aveugle. Les critères de recrutement des patientes étaient aussi très précis de manière à exclure toute pathologie qui ne correspondait pas à une IU à l'effort, tout en préservant une bonne validité externe de l'étude. Les patientes avec une IU mixte qui n'avaient pas une IU à l'effort prédominante ont aussi été exclues, car la prise en charge est différente dans ces cas précis. Ceci a donc permis d'augmenter la validité interne de l'étude. Le fait d'avoir un groupe placebo contribue aussi à la validité interne. Il est à noter qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes par rapport à l'âge, l'indice de masse corporelle, la parité, le type d'IU, les antécédents de chirurgie pour IU et le nombre d'accouchement par voie vaginale. Ceci contribue donc à un meilleur contrôle des variables confondantes. Pour diminuer le biais associé à l'instrument de mesure, seuls des instruments avec d'excellentes qualités psychométriques ont été utilisés : l'échographie 3D/4D et le calendrier mictionnel sur trois

jours. Le fait que l'échographie 3D/4D transpérinéale soit relativement simple à maîtriser (Siafarikas et al., 2013) est aussi une des forces de l'étude. Par ailleurs, le fait qu'il s'agisse de la première étude se penchant sur les facteurs prédicteurs de succès des injections d'AMDC est une autre grande force de l'étude.

Cependant, comme toute étude, celle-ci comporte aussi des limites. Des efforts ont été faits afin de réduire autant que possible leur impact sur la validité des résultats. Tout d'abord, le petit nombre de sujets pourrait avoir diminué la puissance de l'étude, d'autant plus qu'il s'agit d'une étude comparative entre deux groupes. Pour maximiser la taille de l'échantillon et, par le fait même, la puissance de l'étude, nous avons tenté d'inclure le maximum de participantes allouées par centre par l'étude-mère, soit 60 sujets. Ceci concorde aussi avec le calcul de la taille de l'échantillon réalisé en fonction de ce qui a été rapporté dans la littérature. Malgré tout, la taille doit être prise en considération lors de l'interprétation des résultats, car il est possible que par manque de puissance, certains ne soient pas significatifs.

De plus, puisque notre étude suivait la même méthodologie que l'étude-mère, certains sujets de chacun des deux groupes ont reçu deux injections plutôt qu'une et ceci aurait pu influencer les résultats. Ceci n'a pas pu être tenu en compte lors de l'analyse de données étant donné le manque de puissance statistique en lien avec la petite taille de l'échantillon. Cependant, puisqu'il n'y avait pas différence significative entre le groupe AMDC et le groupe placebo, cette deuxième injection ne devrait pas influencer les conclusions de l'étude. Une autre limite de l'étude est que nous n'avons pas pu faire de régression logistique multivariée puisque que seules deux variables (la longueur de l'urètre et le volume externe du sphincter strié) se sont avérées significatives dans le modèle univarié et il y avait multicollinéarité. Nous croyons que d'autres données allant dans le même sens que des paramètres anatomiques favorables à la continence comme une HMU échographique ou clinique et un antécédent de chirurgie pour IU à l'effort auraient pu s'avérer significatives suivant le modèle de régression linéaire univariée si la taille de l'échantillon avait été plus grande. En effet, les résultats de l'étude-mère ont démontré que les injections d'AMDC semblaient être plus efficaces chez les patientes ayant déjà eu une chirurgie pour IU à l'effort (Pruchnic et al., 2017). Finalement,

puisque'il s'agit d'une étude financée par l'industrie pharmaceutique, celle-ci s'est réservée un droit de regard sur la publication des données, ce qui peut être considéré comme une limite de l'étude et une source de biais. Cependant, le soutien financier de l'industrie pharmaceutique était indispensable pour cette étude compte tenu des coûts exorbitants associés. En effet, les biopsies musculaires étaient envoyées dans un laboratoire américain afin de cultiver et préparer les cellules souches. Afin de limiter au maximum l'impact de l'industrie pharmaceutique, l'étude a entièrement été menée par une équipe de chercheurs universitaires. Il ne s'agit donc pas d'une étude dans laquelle des noms d'auteurs ont simplement été ajoutés pour augmenter la crédibilité de l'étude, comme cela a déjà été le cas (Flaherty, 2013). Il a été rapporté que les résultats provenant d'études financées par les compagnies pharmaceutiques pouvaient parfois être biaisés (Pyke et al., 2011; Lexchin, 2012). Pour éviter cela, la compagnie Cook Myosite n'a aucunement participé au recrutement des patientes ni à la collecte, l'analyse ou à l'interprétation des données.

Nous croyons que les résultats de notre étude génèrent des retombées au niveau scientifique ainsi qu'au niveau clinique. Tout d'abord, il faut se rappeler qu'outre l'étude mère et l'étude actuelle, aucune autre étude randomisée contrôlée se penchant sur l'injections de cellules souches pour le traitement de l'IU à l'effort n'a été réalisée. Il s'agit aussi de la première étude évaluant la morphométrie du sphincter urétral après l'injection d'AMDC. L'utilisation des cellules souches pour le traitement de l'IU à l'effort étant toujours en investigation, notre étude permet de faire un pas de plus vers une meilleure compréhension de leur impact sur le sphincter strié. En étant corroborées par les résultats de l'étude sur des animaux de Turco et al. (Turco et al., 2017), les données de notre étude ont encore plus de poids dans la communauté scientifique. En effet, les résultats de l'étude actuelle remettent en question non seulement l'effet exact des injections d'AMDC sur le sphincter strié, mais aussi leur efficacité pour traiter l'IU à l'effort. L'étude permet donc de faire le point sur ce que nous savons jusqu'à présent sur les injections d'AMDC au niveau clinique et ce qui reste à comprendre. Il s'agit donc d'une piste importante pour la communauté scientifique puisque l'étude ouvre la porte à plusieurs autres projets de recherche. Une étude multicentrique avec un plus grand échantillon permettrait d'augmenter la puissance et ainsi confirmer ou infirmer les données actuelles. Par ailleurs, il serait pertinent d'évaluer le sphincter strié non

seulement par échographie, mais aussi par bilan urodynamique. Ceci permettrait de faire le point sur les résultats de Turco et al (Turco et al., 2017). Tel que décrit précédemment, suite aux injections d'AMDC, la morphométrie du sphincter urétral n'avait pas changé de façon significative comparativement au groupe ayant reçu les injections de salin. Cependant, la proportion d'actine et de myosine ainsi que le ratio muscle/tissu conjonctif étaient différents. Il serait donc pertinent de comparer la force du sphincter strié dans chacun des deux groupes à l'aide du bilan urodynamique. Une étude similaire à la nôtre employant une stimulation électrique après l'injection d'AMDC serait aussi intéressante. Nous espérons aussi que l'utilisation avec succès d'un instrument de mesure non invasif à la fine pointe de la technologie, soit l'échographie 3D/4D, encouragera les chercheurs et les cliniciens à l'employer davantage en recherche et en clinique. Finalement, nous espérons encourager des chercheurs à réaliser des études évaluant l'effet des injections d'AMDC dans d'autres populations ayant une IU à l'effort par insuffisance intrinsèque du sphincter, par exemple chez les hommes ayant subi une prostatectomie radicale et chez les patients ayant des troubles neurologiques.

Nous croyons aussi que, d'un point de vue clinique, les résultats de l'étude faisant l'objet de ce mémoire, auront beaucoup d'impact. Premièrement, l'IU à l'effort ayant une forte prévalence (Dooley et al., 2008) et d'importantes répercussions sur la qualité de vie des femmes qui en souffrent (Kılıç, 2016), de nombreux efforts sont fournis avec objectif de trouver un nouveau traitement efficace et minimalement invasif. Des données prometteuses sur les injections d'AMDC ont déjà été rapportées (Carr et al., 2008a, 2013; Peters et al., 2014), cependant celles de l'étude actuelle les remet en question, bien que basées sur un petit échantillon. Néanmoins, à la lumière de nos résultats, d'autres études évaluant l'efficacité des injections d'AMDC pour le traitement de l'IU à l'effort seront nécessaires. Sachant cela, les cliniciens pourront mieux planifier la prise en charge thérapeutique de leurs patientes. L'évaluation de la morphométrie du sphincter urétral réalisée dans l'étude actuelle contribuera au savoir des cliniciens quant à l'effet des injections sur le sphincter strié. Ceci leur permettra de mieux comprendre ce traitement et d'en informer les patientes. Par ailleurs, l'identification de paramètres anatomiques favorables à la continence comme facteurs prédicteurs de succès des injections d'AMDC permettra de mieux sélectionner les patientes

qui pourront en bénéficier, advenant le cas où leur efficacité serait confirmée. En effet, bien que l'injection d'AMDC pour le traitement de l'IU à l'effort soit une procédure minimalement invasive, une meilleure sélection des patientes permettra de diriger celles qui ne pourraient pas en bénéficier vers d'autres traitements afin de leur offrir une prise en charge plus rapide et plus adéquate. Cela permettrait aussi d'éviter des dépenses inutiles pour un traitement inefficace.

6. CONCLUSION

Les résultats du présent projet de recherche démontrent que suite à l'injection intra-sphinctérienne d'AMDC ou de placebo, les volumes sphinctériens totaux et externes augmentent à 12 mois. Les théories du « microneedling » et de la puncture physiothérapique avec aiguilles sèches pourraient expliquer l'augmentation des volumes sphinctériens dans le groupe placebo. Quant au groupe AMDC, l'augmentation des volumes sphinctériens s'explique aussi par la capacité des cellules souches de sécréter une multitude de facteurs de croissance, favorisant ainsi l'angiogenèse et la régénération musculaire. L'étude n'a cependant pas démontré une différence significative entre les deux groupes en termes de volumes total et externe. L'effet des injections d'AMDC pourrait donc se manifester autrement, peut-être initialement avec des changements histologiques uniquement par exemple. De façon similaire, l'étude a démontré une réduction des épisodes d'IU à l'effort dans le groupe AMDC et le groupe placebo, sans différence significative entre les deux groupes. Plusieurs hypothèses pouvant expliquer ces données ont été discutées dans ce mémoire, notamment le petit nombre de participantes dans l'étude (faible puissance). De plus, les données de l'étude suggèrent qu'un urètre plus long et un sphincter externe plus large seraient de potentiels facteurs de meilleure réponse aux injections d'AMDC. Ces données sont d'ailleurs confirmées par la littérature. L'étude actuelle est un premier pas vers une meilleure compréhension et évaluation des injections d'AMDC pour le traitement de l'IUE et d'autres études seront nécessaires pour confirmer ces trouvailles.

LISTE DES RÉFÉRENCES

- Abrams, P., L. Cardozo, A. Wagg, and A. J. Wein, 2016, *Incontinence 6th Edition 2017*: Tokyo, ICUD-ICS.
- Almeida, F. G., H. Bruschini, and M. Srougi, 2005, Correlation between urethral sphincter activity and Valsalva leak point pressure at different bladder distentions: revisiting the urethral pressure profile: *The Journal of Urology*, v. 174, no. 4 Pt 1, p. 1312–1315; discussion 1315-1316.
- Andersen, R. C., 2002, Long-term follow-up comparison of duraspHERE and contigen in the treatment of stress urinary incontinence: *Journal of Lower Genital Tract Disease*, v. 6, no. 4, p. 239–243.
- Appell, R. A., R. R. Dmochowski, and S. Herschorn, 2006, Urethral injections for female stress incontinence: *BJU international*, v. 98 Suppl 1, p. 27–30; discussion 31, doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06305.x.
- APTA Public Policy, Practice, and Professional Affairs Unit, 2013, Description of dry needling in clinical practice: An education resource paper, page 2.: American Physical Therapy Association.
- Aref-Adib, M., B. W. Lamb, H. B. Lee, E. Akinnawo, M. M. A. Raza, A. Hughes, V. S. Mehta, R. I. Odonde, and W. Yoong, 2013, Stem cell therapy for stress urinary incontinence: a systematic review in human subjects: *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 288, no. 6, p. 1213–1221, doi:10.1007/s00404-013-3028-0.
- Ashton-Miller, J. A., and J. O. L. DeLancey, 2007, Functional anatomy of the female pelvic floor: *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1101, p. 266–296, doi:10.1196/annals.1389.034.
- Association Française d'Urologie, 2012, *Sphincter urinaire artificiel chez la femme*.
- Athanasiou, S., V. Khullar, K. Boos, S. Salvatore, and L. Cardozo, 1999, Imaging the urethral sphincter with three-dimensional ultrasound: *Obstetrics and Gynecology*, v. 94, no. 2, p. 295–301.
- Aust, M. C. et al., 2011, Percutaneous collagen induction-regeneration in place of cicatrization? *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, v. 64, no. 1, p. 97–107, doi:10.1016/j.bjps.2010.03.038.
- Badra, S., K.-E. Andersson, A. Dean, S. Mourad, and J. K. Williams, 2013, Long-term structural and functional effects of autologous muscle precursor cell therapy in a nonhuman primate model of urinary sphincter deficiency: *The Journal of Urology*, v. 190, no. 5, p. 1938–1945, doi:10.1016/j.juro.2013.04.052.

- Barber, M. D., S. A. Dowsett, K. J. Mullen, and L. Viktrup, 2005, The impact of stress urinary incontinence on sexual activity in women: *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 72, no. 3, p. 225–232.
- Bettez, M., L. M. Tu, K. Carlson, J. Corcos, J. B. Gajewski, M. Jolivet, and G. Bailly, 2012, 2012 Update: Guidelines for adult urinary incontinence collaborative consensus document for the canadian urological association: v. 6, no. 5, p. 354–63.
- Blaganje, M., and A. Lukanović, 2012, Intrasphincteric autologous myoblast injections with electrical stimulation for stress urinary incontinence: *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 117, no. 2, p. 164–167, doi:10.1016/j.ijgo.2011.11.029.
- Boissier, R., and G. Karsenty, 2013, [Treatment of the urethral sphincter insufficiency]: *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie*, v. 23, no. 14, p. 1186–1192, doi:10.1016/j.purol.2013.08.312.
- Borirakchanyavat, S., L. S. Baskin, B. A. Kogan, and G. R. Cunha, 1997, Smooth and striated muscle development in the intrinsic urethral sphincter: *The Journal of Urology*, v. 158, no. 3 Pt 2, p. 1119–1122.
- Bourdelat, D., J. P. Barbet, and G. S. Butler-Browne, 1992, Fetal development of the urethral sphincter: *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie*, v. 2, no. 1, p. 35–38, doi:10.1055/s-2008-1063397.
- Bulbulla, N., M. Habibi, M. Yuksel, O. Ozener, M. T. Oruc, O. Z. Oner, and M. A. Kazak, 2017, Effects of bariatric surgery on urinary incontinence: *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 13, p. 95–100, doi:10.2147/TCRM.S125781.
- Bump, R. C., D. M. Elser, J. P. Theofrastous, and D. K. McClish, 1995, Valsalva leak point pressures in women with genuine stress incontinence: reproducibility, effect of catheter caliber, and correlations with other measures of urethral resistance. Continence Program for Women Research Group: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 173, no. 2, p. 551–557.
- Cameron Institute, 2014, Incontinence: The Canadian perspective: The Canadian Continence Foundation.
- Cammu, H., E. Van Den Abbeele, H. Nagel, and P. Haentjens, 2009, Factors predictive of outcome in tension-free vaginal tape procedure for urinary stress incontinence in a teaching hospital: *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*, v. 20, no. 7, p. 775–780, doi:10.1007/s00192-009-0851-8.

- Carr, L. K., M. Robert, P. L. Kultgen, S. Herschorn, C. Birch, M. Murphy, and M. B. Chancellor, 2013, Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study.: *The Journal of urology*, v. 189, no. 2, p. 595–601, doi:10.1016/j.juro.2012.09.028.
- Carr, L. K., D. Steele, S. Steele, D. Wagner, R. Pruchnic, R. Jankowski, J. Erickson, J. Huard, and M. B. Chancellor, 2008a, 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence.: *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*, v. 19, no. 6, p. 881–883, doi:10.1007/s00192-007-0553-z.
- Carr, L. K., D. Steele, S. Steele, D. Wagner, R. Pruchnic, R. Jankowski, J. Erickson, J. Huard, and M. B. Chancellor, 2008b, 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence: *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*, v. 19, no. 6, p. 881–883, doi:10.1007/s00192-007-0553-z.
- Cassadó Garriga, J., A. Pessarrodona Isern, M. Rodríguez Carballeira, M. Pallarols Badia, M. Moya Del Corral, M. Valls Esteve, and E. Huguet Galofré, 2017, Three-dimensional translabial ultrasound assessment of urethral supports and the urethral sphincter complex in stress urinary incontinence: *Neurourology and Urodynamics*, v. 36, no. 7, p. 1839–1845, doi:10.1002/nau.23193.
- Chang, J. I., V. Lam, and M. I. Patel, 2016, Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis: *European Urology*, v. 69, no. 3, p. 460–467, doi:10.1016/j.eururo.2015.11.004.
- Chapple, C., and I. Milsom, 2012, Urinary incontinence and pelvic prolapse: epidemiology and pathophysiology, *in* *Campbell-Walsh Urology*: p. 1879–1882.
- Chapple, C. R., A. J. Wein, W. Artibani, L. Brubaker, F. Haab, J. P. Heesakkers, and D. Lightner, 2005, A critical review of diagnostic criteria for evaluating patients with symptomatic stress urinary incontinence: *BJU international*, v. 95, no. 3, p. 327–334, doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05293.x.
- Chermansky, C. J., and P. A. Moalli, 2016, Role of pelvic floor in lower urinary tract function: *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, v. 200, p. 43–48, doi:10.1016/j.autneu.2015.06.003.
- Chermansky, C. J., T. Tarin, D.-D. Kwon, R. J. Jankowski, T. W. Cannon, W. C. de Groat, J. Huard, and M. B. Chancellor, 2004, Intraurethral muscle-derived cell injections increase leak point pressure in a rat model of intrinsic sphincter deficiency: *Urology*, v. 63, no. 4, p. 780–785, doi:10.1016/j.urology.2003.10.035.
- Chung, B. I., S. Graham, and J. D. Brooks, 2012, Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia, *in* *Campbell-Walsh Urology*: p. 33–70.

- Colleselli, K., A. Stenzl, R. Eder, H. Strasser, S. Poisel, and G. Bartsch, 1998, The female urethral sphincter: a morphological and topographical study: *The Journal of Urology*, v. 160, no. 1, p. 49–54.
- Corcos, J., J. P. Collet, S. Shapiro, S. Herschorn, S. B. Radomski, E. Schick, J. B. Gajewski, A. Benedetti, E. MacRamallah, and B. Hyams, 2005, Multicenter randomized clinical trial comparing surgery and collagen injections for treatment of female stress urinary incontinence: *Urology*, v. 65, no. 5, p. 898–904, doi:10.1016/j.urology.2004.11.054.
- Cortesse, A., V. Cardot, and Comité d'Urologie et de Pelvi-périnéologie de la Femme Association Française d'Urologie, 2007, [Recommendations for the clinical evaluation of non-neurological female urinary incontinence]: *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie*, v. 17, no. 6 Suppl 2, p. 1242–1251.
- Cross, K. M., and M. McMurray, 2017, Dry needling increases muscle thickness in a subject with persistent muscle dysfunction: a case report: *International Journal of Sports Physical Therapy*, v. 12, no. 3, p. 468–475.
- DeLancey, J. O., 1990, Anatomy and physiology of urinary continence: *Clinical Obstetrics and Gynecology*, v. 33, no. 2, p. 298–307.
- DeLancey, J. O., 1994, Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 170, no. 6, p. 1713–1720; discussion 1720-1723, doi:10.1016/s0002-9378(94)70346-9.
- Delancey, J. O. L., and J. A. Ashton-Miller, 2004, Pathophysiology of adult urinary incontinence: *Gastroenterology*, v. 126, no. 1 Suppl 1, p. S23-32.
- Di Pietto, L. et al., 2010, Perineal ultrasound evaluation of urethral mobility after the TVT-O procedure: *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, v. 37, no. 2, p. 131–134.
- Dietz, H. P., 2017, Pelvic Floor Ultrasound: A Review: *Clinical Obstetrics and Gynecology*, v. 60, no. 1, p. 58–81, doi:10.1097/GRF.0000000000000264.
- Dietz, H. P., 2010, Pelvic floor ultrasound: a review: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 202, no. 4, p. 321–334, doi:10.1016/j.ajog.2009.08.018.
- Dietz, H. P., and B. Clarke, 2001, The urethral pressure profile and ultrasound imaging of the lower urinary tract: *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*, v. 12, no. 1, p. 38–41.

- Dietz, H. P., A. Eldridge, M. Grace, and B. Clarke, 2004, Pelvic organ descent in young nulligravid women: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 191, no. 1, p. 95–99, doi:10.1016/j.ajog.2004.01.025.
- Digesu, G. A., D. Robinson, L. Cardozo, and V. Khullar, 2009, Three-dimensional ultrasound of the urethral sphincter predicts continence surgery outcome: *Neurourology and Urodynamics*, v. 28, no. 1, p. 90–94, doi:10.1002/nau.20566.
- Dissaranan, C., M. A. Cruz, M. J. Kiedrowski, B. M. Balog, B. C. Gill, M. S. Penn, H. B. Goldman, and M. S. Damaser, 2014, Rat mesenchymal stem cell secretome promotes elastogenesis and facilitates recovery from simulated childbirth injury: *Cell Transplantation*, v. 23, no. 11, p. 1395–1406, doi:10.3727/096368913X670921.
- Doddaballapur, S., 2009, Microneedling with dermaroller: *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, v. 2, no. 2, p. 110–111, doi:10.4103/0974-2077.58529.
- Dooley, Y., K. Kenton, G. Cao, A. Luke, R. Durazo-Arvizu, H. Kramer, and L. Brubaker, 2008, Urinary incontinence prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey: *The Journal of Urology*, v. 179, no. 2, p. 656–661, doi:10.1016/j.juro.2007.09.081.
- Duckett, J., A. Patil, and I. Aggarwal, 2008, The effect of duloxetine on urethral sphincter morphology: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 31, no. 2, p. 206–209, doi:10.1002/uog.5202.
- Dumoulin, C., E. J. C. Hay-Smith, and G. Mac Habée-Séguin, 2014, Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 5, p. CD005654, doi:10.1002/14651858.CD005654.pub3.
- Eberli, D., T. Aboushwareb, S. Soker, J. J. Yoo, and A. Atala, 2012, Muscle precursor cells for the restoration of irreversibly damaged sphincter function: *Cell Transplantation*, v. 21, no. 9, p. 2089–2098, doi:10.3727/096368911X623835.
- El Sayed, R. F., M. M. Morsy, S. M. El Mashed, and M. S. Abdel-Azim, 2007, Anatomy of the Urethral Supporting Ligaments Defined by Dissection, Histology, and MRI of Female Cadavers and MRI of Healthy Nulliparous Women: *American Journal of Roentgenology*, v. 189, no. 5, p. 1145–1157, doi:10.2214/AJR.07.2215.
- Flaherty, D. K., 2013, Ghost- and guest-authored pharmaceutical industry-sponsored studies: abuse of academic integrity, the peer review system, and public trust: *The Annals of Pharmacotherapy*, v. 47, no. 7–8, p. 1081–1083, doi:10.1345/aph.1R691.

- Fleischmann, N., A. J. Flisser, J. G. Blaivas, and G. Panagopoulos, 2003, Sphincteric urinary incontinence: relationship of vesical leak point pressure, urethral mobility and severity of incontinence: *The Journal of Urology*, v. 169, no. 3, p. 999–1002, doi:10.1097/01.ju.0000051895.28240.12.
- Fontaine, F., L. M. Tu, M.-S. Carroll, and M. Morin, 2018, Agreement between simple catheter method and 3D transperineal ultrasound for assessing urethral length measurement before stress urinary incontinence treatment: *Neurourology and Urodynamics*, v. 37, no. 8, p. 2875–2880, doi:10.1002/nau.23805.
- Ford, A. A., L. Rogerson, J. D. Cody, P. Aluko, and J. A. Ogah, 2017, Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 7, p. CD006375, doi:10.1002/14651858.CD006375.pub4.
- Gaillet, S., P.-O. Faïs, A. Monges, V. Delaporte, G. Karsenty, E. Lechevallier, and C. Coulange, 2012, [Female stress incontinence treatment: urethral slings]: *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie*, v. 22, no. 14, p. 886–891, doi:10.1016/j.purol.2012.06.007.
- Gill, B. C., D. Z. Sun, and M. S. Damaser, 2018, Stem Cells for Urinary Incontinence: Functional Differentiation or Cytokine Effects? *Urology*, no. 117, p. 9–17, doi:10.1016/j.urology.2018.01.002.
- Gotoh, M., T. Yamamoto, M. Kato, T. Majima, K. Toriyama, Y. Kamei, Y. Matsukawa, A. Hirakawa, and Y. Funahashi, 2014, Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients: *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, v. 21, no. 3, p. 294–300, doi:10.1111/iju.12266.
- Gousse, A. E., Z. L. Barbaric, M. H. Safir, S. Madjar, A. K. Marumoto, and S. Raz, 2000, Dynamic half Fourier acquisition, single shot turbo spin-echo magnetic resonance imaging for evaluating the female pelvis: *The Journal of Urology*, v. 164, no. 5, p. 1606–1613.
- Gras, S., N. Klarskov, and G. Lose, 2014, Intraurethral injection of autologous minced skeletal muscle: a simple surgical treatment for stress urinary incontinence.: *The Journal of urology*, v. 192, no. 3, p. 850–855, doi:10.1016/j.juro.2014.04.005.
- Gräs, S., and G. Lose, 2011, The clinical relevance of cell-based therapy for the treatment of stress urinary incontinence: *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*, v. 90, no. 8, p. 815–824, doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01184.x.

- Groutz, A., J. G. Blaivas, D. C. Chaikin, N. M. Resnick, K. Engleman, D. Anzalone, B. Bryzinski, and A. J. Wein, 2000, Noninvasive outcome measures of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: a multicenter study of micturition diary and pad tests: *The Journal of Urology*, v. 164, no. 3 Pt 1, p. 698–701.
- Haab, F., P. E. Zimmern, and G. E. Leach, 1996, Female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency: recognition and management: *The Journal of Urology*, v. 156, no. 1, p. 3–17.
- Hagen, S., J. Hanley, and A. Capewell, 2002, Test-retest reliability, validity, and sensitivity to change of the urogenital distress inventory and the incontinence impact questionnaire: *Neurourology and Urodynamics*, v. 21, no. 6, p. 534–539, doi:10.1002/nau.10075.
- Hajebrahimi, S., J. Corcos, and M. C. Lemieux, 2004, International consultation on incontinence questionnaire short form: comparison of physician versus patient completion and immediate and delayed self-administration: *Urology*, v. 63, no. 6, p. 1076–1078, doi:10.1016/j.urology.2004.01.005.
- Handa, V. L., L. Harvey, G. W. Cundiff, S. A. Siddique, and K. H. Kjerulff, 2004, Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 191, no. 3, p. 751–756, doi:10.1016/j.ajog.2003.11.017.
- Haylen, B. T. et al., 2011, An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related directly to the insertion of prostheses (meshes, implants, tapes) and grafts in female pelvic floor surgery: *Neurourology and Urodynamics*, v. 30, no. 1, p. 2–12, doi:10.1002/nau.21036.
- Hermansen, I. L., B. O. O'Connell, and C. J. Gaskin, 2010, Women's explanations for urinary incontinence, their management strategies, and their quality of life during the postpartum period: *Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing: Official Publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*, v. 37, no. 2, p. 187–192, doi:10.1097/WON.0b013e3181cf7946.
- Ho, C. P., and N. N. Bhatia, 2012, Development of stem cell therapy for stress urinary incontinence: *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, v. 24, no. 5, p. 311–317, doi:10.1097/GCO.0b013e328357ae03.
- Hosker, G., 2009, Is it possible to diagnose intrinsic sphincter deficiency in women? *Current Opinion in Urology*, v. 19, no. 4, p. 342–346, doi:10.1097/MOU.0b013e32832ae1cb.
- Hou, A., B. Cohen, A. Haimovic, and N. Elbuluk, 2017, Microneedling: A Comprehensive Review: *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for*

- Dermatologic Surgery [et Al.], v. 43, no. 3, p. 321–339, doi:10.1097/DSS.0000000000000924.
- Huston, J. M., and A. S. Field, 2013, Clinical applications of diffusion tensor imaging: Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America, v. 21, no. 2, p. 279–298, doi:10.1016/j.mric.2012.12.003.
- Hwang, E., J. H. Shin, J. S. Lim, K. H. Song, C. K. Sul, and Y. G. Na, 2012, Predictive factors that influence treatment outcomes of innovative single incision sling: comparing TVT-Secur to an established transobturator sling for female stress urinary incontinence: International Urogynecology Journal, v. 23, no. 7, p. 907–912, doi:10.1007/s00192-012-1687-1.
- Irwin, D. E., Z. S. Kopp, B. Agatep, I. Milsom, and P. Abrams, 2011, Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction: BJU international, v. 108, no. 7, p. 1132–1138, doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x.
- James, E. D., F. C. Flack, K. P. Caldwell, and M. R. Martin, 1971, Continuous measurement of urine loss and frequency in incontinent patients. Preliminary report: British Journal of Urology, v. 43, no. 2, p. 233–237.
- Jankowski, R. J. et al., 2018, A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the safety and efficacy of autologous muscle derived cells in female subjects with stress urinary incontinence: International Urology and Nephrology, v. 50, no. 12, p. 2153–2165, doi:10.1007/s11255-018-2005-8.
- Kalichman, L., and S. Vulfsons, 2010, Dry needling in the management of musculoskeletal pain: Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM, v. 23, no. 5, p. 640–646, doi:10.3122/jabfm.2010.05.090296.
- Karantanis, E., M. Fynes, K. H. Moore, and S. L. Stanton, 2004, Comparison of the ICIQ-SF and 24-hour pad test with other measures for evaluating the severity of urodynamic stress incontinence: International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction, v. 15, no. 2, p. 111–116; discussion 116, doi:10.1007/s00192-004-1123-2.
- Karram, M. M., and N. N. Bhatia, 1988, The Q-tip test: standardization of the technique and its interpretation in women with urinary incontinence: Obstetrics and Gynecology, v. 71, no. 6 Pt 1, p. 807–811.
- Kawahara, Y. et al., 2006, Novel electrical stimulation sets the cultured myoblast contractile function to “on”: Pathobiology: Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology, v. 73, no. 6, p. 288–294, doi:10.1159/000099123.

- Keegan, P. E., K. Atiemo, J. Cody, S. McClinton, and R. Pickard, 2007, Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women: The Cochrane Database of Systematic Reviews, no. 3, p. CD003881, doi:10.1002/14651858.CD003881.pub2.
- Kim, B. S., Y. C. Joo, B. H. Choi, K. H. Kim, J. S. Kang, and S. R. Park, 2015, The effect of dry needling and treadmill running on inducing pathological changes in rat Achilles tendon: *Connective Tissue Research*, v. 56, no. 6, p. 452–460, doi:10.3109/03008207.2015.1052876.
- Kirchin, V., T. Page, P. E. Keegan, K. O. Atiemo, J. D. Cody, S. McClinton, and P. Aluko, 2017, Urethral injection therapy for urinary incontinence in women: The Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 7, p. CD003881, doi:10.1002/14651858.CD003881.pub4.
- Kılıç, M., 2016, Incidence and risk factors of urinary incontinence in women visiting Family Health Centers: *SpringerPlus*, v. 5, no. 1, p. 1331, doi:10.1186/s40064-016-2965-z.
- Klovning, A., K. Avery, H. Sandvik, and S. Hunskaar, 2009, Comparison of two questionnaires for assessing the severity of urinary incontinence: The ICIQ-UI SF versus the incontinence severity index: *Neurourology and Urodynamics*, v. 28, no. 5, p. 411–415, doi:10.1002/nau.20674.
- Krhut, J., R. Zachoval, P. P. Smith, P. F. W. M. Rosier, L. Valanský, A. Martan, and P. Zvara, 2014, Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence: *Neurourology and Urodynamics*, v. 33, no. 5, p. 507–510, doi:10.1002/nau.22436.
- Kupec, T., U. Pecks, C. M. Gräf, E. Stickeler, I. Meinhold-Heerlein, and L. Najjari, 2016, Size Does Not Make the Difference: 3D/4D Transperineal Sonographic Measurements of the Female Urethra in the Assessment of Urinary Incontinence Subtypes: *BioMed Research International*, v. 2016, p. 1–6, doi:10.1155/2016/1810352.
- Lapitan MCM, C. J., 2012, Colposuspension rétropubienne ouverte pour l'incontinence urinaire chez la femme: <<http://www.cochrane.org/fr/CD002912/colposuspension-retropubienne-ouverte-pour-lincontinence-urinaire-chez-la-femme>> (accessed January 7, 2018).
- Lee, J. Y., T. W. Cannon, R. Pruchnic, M. O. Fraser, J. Huard, and M. B. Chancellor, 2003, The effects of periurethral muscle-derived stem cell injection on leak point pressure in a rat model of stress urinary incontinence: *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*, v. 14, no. 1, p. 31–37; discussion 37, doi:10.1007/s00192-002-1004-5.

- Leone Roberti Maggiore, U., G. Bogani, M. Meschia, P. Sorice, A. Braga, S. Salvatore, F. Ghezzi, and M. Serati, 2015, Urethral bulking agents versus other surgical procedures for the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis: *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, v. 189, p. 48–54, doi:10.1016/j.ejogrb.2015.03.025.
- Leroi, A.-M., and L. Le Normand, 2007, Physiologie de l'appareil sphinctérien urinaire et anal pour la continence, *in* *Prise en charge urologique des vessies neurogènes*: 3.
- Lexchin, J., 2012, Those who have the gold make the evidence: how the pharmaceutical industry biases the outcomes of clinical trials of medications: *Science and Engineering Ethics*, v. 18, no. 2, p. 247–261, doi:10.1007/s11948-011-9265-3.
- Liebergall-Wischnitzer, M., O. Paltiel, D. Hochner-Celnikier, Y. Lavy, D. Shveiky, and O. Manor, 2010, Concordance between one-hour pad test and subjective assessment of stress incontinence: *Urology*, v. 76, no. 6, p. 1364–1368, doi:10.1016/j.urology.2010.05.048.
- Lightner, D., E. Rovner, J. Corcos, C. Payne, L. Brubaker, H. Drutz, G. Steinhoff, and Zuidex Study Group, 2009, Randomized controlled multisite trial of injected bulking agents for women with intrinsic sphincter deficiency: mid-urethral injection of Zuidex via the Implacer versus proximal urethral injection of Contigen cystoscopically: *Urology*, v. 74, no. 4, p. 771–775, doi:10.1016/j.urology.2009.05.034.
- Lin, C.-S., 2011, Stem cell therapy for the bladder--where do we stand? *The Journal of Urology*, v. 185, no. 3, p. 779–780, doi:10.1016/j.juro.2010.12.014.
- Lin, C.-S., and T. F. Lue, 2012, Stem cell therapy for stress urinary incontinence: a critical review: *Stem Cells and Development*, v. 21, no. 6, p. 834–843, doi:10.1089/scd.2011.0621.
- Livingston, B. P., 2016, Anatomy and Neural Control of the Lower Urinary Tract and Pelvic Floor: *Topics in Geriatric Rehabilitation*, v. 32, no. 4, p. 280–294, doi:10.1097/TGR.0000000000000123.
- Luber, K. M., 2004, The definition, prevalence, and risk factors for stress urinary incontinence: *Reviews in Urology*, v. 6 Suppl 3, p. S3-9.
- Macura, K. J., 2015, Magnetic resonance imaging in assessment of stress urinary incontinence in women: Parameters differentiating urethral hypermobility and intrinsic sphincter deficiency: *World Journal of Radiology*, v. 7, no. 11, p. 394, doi:10.4329/wjr.v7.i11.394.

- Macura, K. J., and R. R. Genadry, 2008, Female urinary incontinence: pathophysiology, methods of evaluation and role of MR imaging: *Abdominal Imaging*, v. 33, no. 3, p. 371–380, doi:10.1007/s00261-007-9257-6.
- Madill, S. J., S. Pontbriand-Drolet, A. Tang, and C. Dumoulin, 2015, Changes in urethral sphincter size following rehabilitation in older women with stress urinary incontinence: *International Urogynecology Journal*, v. 26, no. 2, p. 277–283, doi:10.1007/s00192-014-2507-6.
- Magon, N., S. Malik, B. Kalra, and M. Chauhan, 2011, Stress urinary incontinence: What, when, why, and then what? *Journal of Mid-life Health*, v. 2, no. 2, p. 57, doi:10.4103/0976-7800.92525.
- Mamut, A., and K. V. Carlson, 2017, Periurethral bulking agents for female stress urinary incontinence in Canada: *Canadian Urological Association Journal = Journal De l'Association Des Urologues Du Canada*, v. 11, no. 6Suppl2, p. S152–S154, doi:10.5489/cuaj.4612.
- Mariappan, P., Z. Ballantyne, J. M. O. N'Dow, and A. A. Alhasso, 2005, Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3, p. CD004742, doi:10.1002/14651858.CD004742.pub2.
- Mcguire, E. J., and B. Lytton, 1978, Pubovaginal sling procedure for stress incontinence: *The Journal of Urology*, v. 119, no. 1, p. 82–84.
- Medina, C. A., E. Costantini, E. Petri, S. Mourad, A. Singla, S. Rodríguez-Colorado, O. C. Ortiz, and S. K. Doumouchtsis, 2016, Evaluation and surgery for stress urinary incontinence: A FIGO working group report: *Neurourology and Urodynamics*, doi:10.1002/nau.22960.
- Minardi, D., V. Piloni, A. Amadi, Z. El Asmar, G. Milanese, and G. Muzzonigro, 2007, Correlation between urodynamics and perineal ultrasound in female patients with urinary incontinence: *Neurourology and Urodynamics*, v. 26, no. 2, p. 176–182; discussion 183-184, doi:10.1002/nau.20327.
- Mitterberger, M., G.-M. Pinggera, R. Marksteiner, E. Margreiter, M. Fussenegger, F. Frauscher, H. Ulmer, S. Hering, G. Bartsch, and H. Strasser, 2008, Adult stem cell therapy of female stress urinary incontinence: *European Urology*, v. 53, no. 1, p. 169–175, doi:10.1016/j.eururo.2007.07.026.
- Mitterberger, M., G. M. Pinggera, R. Marksteiner, E. Margreiter, R. Plattner, G. Klima, G. Bartsch, and H. Strasser, 2007, Functional and histological changes after myoblast injections in the porcine rhabdosphincter: *European Urology*, v. 52, no. 6, p. 1736–1743, doi:10.1016/j.eururo.2007.05.007.

- Morgan, D. M., W. Umek, K. Guire, H. K. Morgan, A. Garabrant, and J. O. L. DeLancey, 2009, Urethral sphincter morphology and function with and without stress incontinence: *The Journal of Urology*, v. 182, no. 1, p. 203–209, doi:10.1016/j.juro.2009.02.129.
- Mouritsen, L., G. Berild, and J. Hertz, 1989, Comparison of different methods for quantification of urinary leakage in incontinent women: *Neurourology and Urodynamics*, v. 8, no. 6, p. 579–586, doi:10.1002/nau.1930080604.
- Mungovan, S. F., J. S. Sandhu, O. Akin, N. A. Smart, P. L. Graham, and M. I. Patel, 2017, Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis: *European Urology*, v. 71, no. 3, p. 368–378, doi:10.1016/j.eururo.2016.06.023.
- Nager, C. W. et al., 2012, A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery: *The New England Journal of Medicine*, v. 366, no. 21, p. 1987–1997, doi:10.1056/NEJMoa1113595.
- Najjari, L., N. Janetzki, L. Kennes, E. Stickeler, J. Serno, and J. Behrendt, 2016, Comparison of Perineal Sonographically Measured and Functional Urodynamic Urethral Length in Female Urinary Incontinence: *BioMed Research International*, v. 2016, p. 4953091, doi:10.1155/2016/4953091.
- Padmanabhan, P., and R. Dmochowski, 2014, Urinary incontinence in women: a comprehensive review of the pathophysiology, diagnosis and treatment: *Minerva Ginecologica*, v. 66, no. 5, p. 469–478.
- Peters, K. M., R. R. Dmochowski, L. K. Carr, M. Robert, M. R. Kaufman, L. T. Sirls, S. Herschorn, C. Birch, P. L. Kultgen, and M. B. Chancellor, 2014, Autologous muscle derived cells for treatment of stress urinary incontinence in women.: *The Journal of urology*, v. 192, no. 2, p. 469–476, doi:10.1016/j.juro.2014.02.047.
- Pizzoferrato, A.-C., K. Nyangoh Timoh, X. Fritel, E. Zareski, G. Bader, and A. Fauconnier, 2014, Dynamic Magnetic Resonance Imaging and pelvic floor disorders: how and when? *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, v. 181, p. 259–266, doi:10.1016/j.ejogrb.2014.07.025.
- Pruchnic, R., R. Jankowski, and M. Kaufman, 2017, Lessons learned from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of autologous muscle derived cells for urinary sphincter repair.: *Neurourology and Urodynamics*, v. 36, no. S3, p. S65–S66.
- Pyke, S., S. A. Julious, S. Day, M. O’Kelly, S. Todd, J. Matcham, and J. Seldrup, 2011, The potential for bias in reporting of industry-sponsored clinical trials: *Pharmaceutical Statistics*, v. 10, no. 1, p. 74–79, doi:10.1002/pst.429.

- Rachaneni, S., and P. Latthe, 2015, Does preoperative urodynamics improve outcomes for women undergoing surgery for stress urinary incontinence? A systematic review and meta-analysis: *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, v. 122, no. 1, p. 8–16, doi:10.1111/1471-0528.12954.
- Reid, G. C., J. O. DeLancey, M. P. Hopkins, J. A. Roberts, and G. W. Morley, 1990, Urinary incontinence following radical vulvectomy: *Obstetrics and Gynecology*, v. 75, no. 5, p. 852–858.
- Reus, C. R., V. Phé, A. Dechartres, N. R. Grilo, E. J. Chartier-Kastler, and P. C. Mozer, 2018, Performance and Safety of the Artificial Urinary Sphincter (AMS 800) for Non-neurogenic Women with Urinary Incontinence Secondary to Intrinsic Sphincter Deficiency: A Systematic Review: *European Urology Focus*, doi:10.1016/j.euf.2018.10.009.
- Richter, H. E. et al., 2011, Demographic and clinical predictors of treatment failure one year after midurethral sling surgery: *Obstetrics and Gynecology*, v. 117, no. 4, p. 913–921, doi:10.1097/AOG.0b013e31820f3892.
- Rocca Rossetti, S., 2016, Functional anatomy of pelvic floor: *Archivio Italiano Di Urologia, Andrologia: Organo Ufficiale [di] Societa Italiana Di Ecografia Urologica E Nefrologica*, v. 88, no. 1, p. 28–37, doi:10.4081/aiua.2016.1.28.
- Rogers, R. G., 2008, Clinical practice. Urinary stress incontinence in women: *The New England Journal of Medicine*, v. 358, no. 10, p. 1029–1036, doi:10.1056/NEJMc0707023.
- Rud, T., K. E. Andersson, M. Asmussen, A. Hunting, and U. Ulmsten, 1980, Factors maintaining the intraurethral pressure in women: *Investigative Urology*, v. 17, no. 4, p. 343–347.
- Ryhammer, A. M., S. Laurberg, J. C. Djurhuus, and A. P. Hermann, 1998, No relationship between subjective assessment of urinary incontinence and pad test weight gain in a random population sample of menopausal women: *The Journal of Urology*, v. 159, no. 3, p. 800–803.
- Sadeghi, Z., J. Isariyawongse, M. Kavran, K. Izgi, G. Marini, J. Molter, F. Daneshgari, C. A. Flask, A. Caplan, and A. Hijaz, 2016, Mesenchymal stem cell therapy in a rat model of birth-trauma injury: functional improvements and biodistribution: *International Urogynecology Journal*, v. 27, no. 2, p. 291–300, doi:10.1007/s00192-015-2831-5.
- Santé Canada, 2014, Treillis chirurgical - Complications associées à l'implantation transvaginale dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort et du prolapsus des organes pelviens - Avis aux hôpitaux.

- Santiago, A. C., L. H. Quiroz, and S. A. Shobeiri, 2017, Decreased Urethral Volume Is Comparable to Funneling as a Predictor of Intrinsic Sphincter Deficiency: *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*, v. 23, no. 5, p. 336–342, doi:10.1097/SPV.0000000000000386.
- Santoro, G. A., A. P. Wieczorek, H. P. Dietz, A. Mellgren, A. H. Sultan, S. A. Shobeiri, A. Stankiewicz, and C. Bartram, 2011, State of the art: an integrated approach to pelvic floor ultrasonography: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 37, no. 4, p. 381–396, doi:10.1002/uog.8816.
- Sèbe, P., C. Doucet, J.-N. Cornu, C. Ciofu, P. Costa, S. G. D. de Medina, C. Pinset, and F. Haab, 2011, Intrasphincteric injections of autologous muscular cells in women with refractory stress urinary incontinence: a prospective study: *International Urogynecology Journal*, v. 22, no. 2, p. 183–189, doi:10.1007/s00192-010-1255-5.
- Serati, M., R. Bauer, J. N. Cornu, E. Cattoni, A. Braga, G. Siesto, D. Lizée, F. Haab, M. Torella, and S. Salvatore, 2013a, TVT-O for the treatment of pure urodynamic stress incontinence: efficacy, adverse effects, and prognostic factors at 5-year follow-up: *European Urology*, v. 63, no. 5, p. 872–878, doi:10.1016/j.eururo.2012.12.022.
- Serati, M., R. Bauer, J. N. Cornu, E. Cattoni, A. Braga, G. Siesto, D. Lizée, F. Haab, M. Torella, and S. Salvatore, 2013b, TVT-O for the treatment of pure urodynamic stress incontinence: efficacy, adverse effects, and prognostic factors at 5-year follow-up: *European Urology*, v. 63, no. 5, p. 872–878, doi:10.1016/j.eururo.2012.12.022.
- Serati, M., A. Braga, S. Athanasiou, G. A. Tommaselli, G. Caccia, M. Torella, F. Ghezzi, and S. Salvatore, 2017, Tension-free Vaginal Tape-Obturator for Treatment of Pure Urodynamic Stress Urinary Incontinence: Efficacy and Adverse Effects at 10-year Follow-up: *European Urology*, v. 71, no. 4, p. 674–679, doi:10.1016/j.eururo.2016.08.054.
- Serati, M., P. Sorice, G. Bogani, A. Braga, S. Cantaluppi, S. Uccella, G. Caccia, S. Salvatore, and F. Ghezzi, 2017, TVT for the treatment of urodynamic stress incontinence: Efficacy and adverse effects at 13-year follow-up: *Neurourology and Urodynamics*, v. 36, no. 1, p. 192–197, doi:10.1002/nau.22914.
- Siafarikas, F., J. Staer-Jensen, I. H. Braekken, K. Bø, and M. E. Engh, 2013, Learning process for performing and analyzing 3D/4D transperineal ultrasound imaging and interobserver reliability study: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 41, no. 3, p. 312–317, doi:10.1002/uog.11192.

- Simons, A. M., W. C. Yoong, S. Buckland, and K. H. Moore, 2001, Inadequate repeatability of the one-hour pad test: the need for a new incontinence outcome measure: *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, v. 108, no. 3, p. 315–319.
- Sinha, S., U. Sinha, V. Malis, V. Bhargava, K. Sakamoto, and M. Rajasekaran, 2018, Exploration of male urethral sphincter complex using diffusion tensor imaging (DTI)-based fiber-tracking: *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, v. 48, no. 4, p. 1002–1011, doi:10.1002/jmri.26017.
- Smith, P. P., S. A. L. van Leijsen, J. P. F. A. Heesakkers, P. Abrams, and A. R. B. Smith, 2012, Can we, and do we need to, define bladder neck hypermobility and intrinsic sphincteric deficiency? *ICI-RS 2011: Neurourology and Urodynamics*, v. 31, no. 3, p. 309–312, doi:10.1002/nau.22220.
- Sokol, E. R., M. M. Karram, and R. Dmochowski, 2014, Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for the treatment of female stress incontinence: a randomized, prospective, multicenter North American study: *The Journal of Urology*, v. 192, no. 3, p. 843–849, doi:10.1016/j.juro.2014.03.109.
- Stangel-Wojcikiewicz, K., D. Jarocha, M. Piwowar, R. Jach, T. Uhl, A. Basta, and M. Majka, 2014, Autologous muscle-derived cells for the treatment of female stress urinary incontinence: a 2-year follow-up of a Polish investigation.: *Neurourology and urodynamics*, v. 33, no. 3, p. 324–330, doi:10.1002/nau.22404.
- Subak, L. L., E. Whitcomb, H. Shen, J. Saxton, E. Vittinghoff, and J. S. Brown, 2005, Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence: *The Journal of Urology*, v. 174, no. 1, p. 190–195, doi:10.1097/01.ju.0000162056.30326.83.
- Sun, L., J. Yeh, Z. Xie, M. Kuang, M. S. Damaser, and M. Zutshi, 2016, Electrical Stimulation Followed by Mesenchymal Stem Cells Improves Anal Sphincter Anatomy and Function in a Rat Model at a Time Remote From Injury: *Diseases of the Colon and Rectum*, v. 59, no. 5, p. 434–442, doi:10.1097/DCR.0000000000000548.
- Swift, S. E., and D. R. Ostergard, 1995, Evaluation of current urodynamic testing methods in the diagnosis of genuine stress incontinence: *Obstetrics and Gynecology*, v. 86, no. 1, p. 85–91, doi:10.1016/0029-7844(95)00106-2.
- Syan, R., and B. M. Brucker, 2016, Guideline of guidelines: urinary incontinence: *BJU international*, v. 117, no. 1, p. 20–33, doi:10.1111/bju.13187.
- Tasali, N., R. Cubuk, O. Sinanoğlu, K. Sahin, and B. Saydam, 2012, MRI in stress urinary incontinence: endovaginal MRI with an intracavitary coil and dynamic pelvic MRI: *Urology Journal*, v. 9, no. 1, p. 397–404.

- Toguri, A. G., D. E. Bee, and H. Bunce, 1980, Variability of water urethral closure pressure profiles: *The Journal of Urology*, v. 124, no. 3, p. 407–409.
- Tran, C., and M. S. Damaser, 2015, The potential role of stem cells in the treatment of urinary incontinence: *Therapeutic Advances in Urology*, v. 7, no. 1, p. 22–40, doi:10.1177/1756287214553968.
- Turco, M. P. et al., 2017, Periurethral muscle-derived mononuclear cell injection improves urethral sphincter restoration in rats: *Neurourology and Urodynamics*, v. 36, no. 8, p. 2011–2018, doi:10.1002/nau.23262.
- Ulmsten, U., G. Ekman, G. Giertz, and A. Malmström, 1987, Different biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent women: *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, v. 66, no. 5, p. 455–457.
- Unger, C. A., S. Abbott, J. M. Evans, K. Jallad, K. Mishra, M. M. Karram, C. B. Iglesia, C. R. Rardin, and M. D. Barber, 2014, Outcomes following treatment for pelvic floor mesh complications: *International Urogynecology Journal*, v. 25, no. 6, p. 745–749, doi:10.1007/s00192-013-2282-9.
- Velnar, T., T. Bailey, and V. Smrkolj, 2009, The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms: v. 37, no. 5, p. 1528–1542.
- Verghese, T., and P. Latthe, 2014, Recent status of the treatment of stress urinary incontinence: *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, v. 21, no. 1, p. 25–31, doi:10.1111/iju.12238.
- Vinarov, A., A. Atala, J. Yoo, R. Slusarenco, M. Zhumtaev, A. Zhito, and D. Butnaru, 2017, Cell therapy for stress urinary incontinence: Present-day frontiers: *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, doi:10.1002/term.2444.
- Wasenda, E. J., A. C. Kirby, E. S. Lukacz, and C. W. Nager, 2018, The female continence mechanism measured by high resolution manometry: Urethral bulking versus midurethral sling: *Neurourology and Urodynamics*, v. 37, no. 5, p. 1809–1814, doi:10.1002/nau.23529.
- Weber, A. M., 2001, Is urethral pressure profilometry a useful diagnostic test for stress urinary incontinence? *Obstetrical & Gynecological Survey*, v. 56, no. 11, p. 720–735.
- Welk, B., K. Carlson, R. Baverstock, S. Steele, G. Bailly, and D. Hickling, 2016, Position statement on the use of transvaginal mesh: Canadian urological association.
- Wilson, L., J. S. Brown, G. P. Shin, K. O. Luc, and L. L. Subak, 2001, Annual direct cost of urinary incontinence: *Obstetrics and Gynecology*, v. 98, no. 3, p. 398–406.

- Yalcin, I., G. Peng, L. Viktrup, and R. C. Bump, 2010, Reductions in stress urinary incontinence episodes: what is clinically important for women? *Neurourology and Urodynamics*, v. 29, no. 3, p. 344–347, doi:10.1002/nau.20744.
- Yiou, R., P. Costa, F. Haab, and V. Delmas, 2009, [Functional anatomy of the pelvic floor]: *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie*, v. 19, no. 13, p. 916–925, doi:10.1016/j.purol.2009.09.002.
- Yoshimura, N., and M. B. Chancellor, 2012, Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra, *in* *Campbell-Walsh Urology*: p. 1786–1833.
- Zou, X. H., Y. L. Zhi, X. Chen, H. M. Jin, L. L. Wang, Y. Z. Jiang, Z. Yin, and H. W. Ouyang, 2010, Mesenchymal stem cell seeded knitted silk sling for the treatment of stress urinary incontinence: *Biomaterials*, v. 31, no. 18, p. 4872–4879, doi:10.1016/j.biomaterials.2010.02.056.